

ELEKTRONENMIKROSKOPIE
FEHLGEBILDETER SPERMATOZOEN:

Literaturübersicht
und Mitteilung von zwei eigenen Fällen

Werner Faidt

1979
1

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0036

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Otto Braun-Falco

ELEKTRONENMIKROSKOPIE FEHLGEBILDETER SPERMATOZOEN:
LITERATURÜBERSICHT UND MITTEILUNG
VON ZWEI EIGENEN FÄLLEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Faidt

aus

Engers/Rhein

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. habil.
Wolf-Bernhard Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Otto Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1979



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. ULTRASTRUKTUR NORMALER MENSCHLICHER SPERMATOZOEN	3
2.1.1. Einleitung	3
2.1.2. Spermatozoenkopf	3
2.1.2.1. Kern	3
2.1.2.2. Kernhülle	7
2.1.2.3. Akrosom	9
2.1.2.4. Postakrosomale Region	11
2.1.3. Spermatozoenhals	12
2.1.3.1. Zentriolen	12
2.1.3.2. Verbindungsstück	15
2.1.3.3. Andere Komponenten	17
2.1.4. Spermatozoenschwanz	17
2.1.4.1. Mittelstück	17
2.1.4.2. Hauptstück	18
2.1.4.3. Endstück	21
2.1.4.4. Axonema	21
2.1.4.5. Außenfibrillen	24
2.2. ULTRASTRUKTUR PATHOLOGISCHER MENSCHLICHER SPERMATOZOEN	26
2.2.1. Einleitung	26
2.2.2. Anomalien des Kopfes	27
2.2.2.1. Formanomalien	27
2.2.2.2. Anomalien einzelner Bestandteile des Kopfes	37
2.2.2.2.1. Anomalien des Kerns	37
2.2.2.2.1.1. Anomalien der Vakuolen	38
2.2.2.2.1.2. Anomalien des Akrosoms	38

	Seite
2.2.2.3. Anomalien der Größe	44
2.2.2.3.1. Makroköpfe	44
2.2.2.3.2. Mikroköpfe	46
2.2.2.4. Anomalien der Zahl	50
2.2.2.4.1. Doppelköpfige Spermatozoen	50
2.2.2.4.2. Vielköpfige Spermatozoen	52
2.2.3. Anomalien des Halses	53
2.2.3.1. Dissoziation der Basalplatte von der Kernbasis	53
2.2.3.2. Lateralverschiebung der Basalplatte	53
2.2.3.3. Doppelanlage der Basalplatte	53
2.2.4. Anomalien des Schwanzes	58
2.2.4.1. Zytoplasmareste im Bereich des Mittelstücks	58
2.2.4.2. Fehlen des Schwanzes	59
2.2.4.3. Schwänze mit Schleifenbildung	61
2.2.4.4. Kurze Schwänze	61
2.2.4.5. Multiple Schwänze	62
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	64
3.1. Einleitung	64
3.2. Material und Methodik	64
3.3. Kasuistik	65
3.4. Ergebnisse	68
3.5. Diskussion	72
4. ZUSAMMENFASSUNG	86
5. LITERATURVERZEICHNIS	87

1. E I N L E I T U N G

Während der letzten 20 Jahre konnte die Kenntnis der Struktur menschlicher Spermatozoen durch zahlreiche licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen schrittweise vertieft werden. Damit verbunden waren neue diagnostische Erkenntnisse in der Betreuung des infertilen Ehepaares. So konnten als Ursache einer Fertilitätsstörung isolierte Defekte der Spermatozoen aufgezeigt werden.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Ultrastrukturforschung der Spermatozoenmorphologie anhand normal konfigurierter Samenzellen gegeben.

Im zweiten Teil der Arbeit wird die Ultrastruktur pathologischer Spermatozoen ausführlich abgehandelt, und im dritten Teil werden eigene elektronenmikroskopische Untersuchungen an zwei Männern mit Teratozoospermie vorgelegt, die bisher nicht beschriebene Spermatozoenkopfanomalien zeigen.

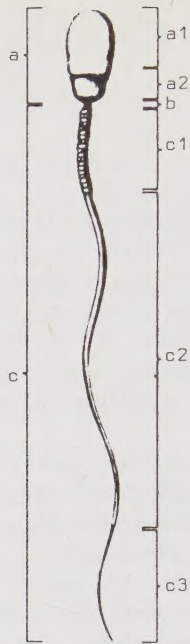


Abb.1: Normaler lichtmikroskopischer Aufbau eines menschlichen Spermatozoon (aus: Fawcett, 1975)

a: Kopf; a1: akrosomale Kappe; a2: postakrosomale Region

b: Hals

c: Schwanz; c1: Mittelstück; c2: Hauptstück; c3: Endstück

2. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

2.1. ULTRASTRUKTUR NORMALER MENSCHLICHER SPERMATOZOEN

2.1.1. EINLEITUNG:

Am reifen Spermatozoon unterscheidet man drei in Bau und Funktion unterschiedliche Strukturen: Kopf, Hals und Schwanz (Abb.1). Dabei entspricht der Spermatozoenhals einer Region mit besonderer Morphologie. Früher rechnete man den Hals zum Mittelstück. Das Mittelstück wurde auch als Verbindungsstück bezeichnet. Heute entspricht das Mittelstück einem Teil des Schwanzes (13, 24, 55).

2.1.2. SPERMATOZOENKOPF

2.1.2.1. Kern (Abb.3c):

Der Spermatozoenkopf (Abb.2) ist birnenförmig, ca. 4,5 μm lang und 3 μm breit. Er ist in seinem hinteren Teil relativ dick und wird zu seinem vorderen Ende hin flacher und spitzer.

Das Hauptcharakteristikum des Spermatozoenkernes ist der extrem kondensierte Zustand des Kernmaterials, was eine starke Elektronendichte bedingt. Der Kerninhalt kann in ein Netz von Chromatinfasern von 140 Å bis 240 Å im Durchmesser aufgelöst werden. Im Gegensatz zu anderen Säugetierspermatozoen zeigen menschliche Spermatozoen eine beträchtliche Variabilität in Bezug auf Größe und Kopfform und enthalten überraschend häufig sog. Kernvakuolen, die sowohl im Licht- als auch im Elektronenmikroskop im kondensierten Chromatin

sichtbar sind. Diese Vakuolen (Abb.2g, 3d), die in menschlichen Spermatozoen eine regelmäßige Erscheinung darstellen und bei Altersformen gehäuft auftreten, sind kleine, klare, unscharf begrenzte Areale ohne begrenzende Membran mit einem Durchmesser von 0,5 μ m oder mehr, die inmitten des kondensierten Chromatins liegen und anscheinend Defekte des Kondensationsprozesses darstellen. Sie werden in allen Teilen des Nucleus gefunden, bevorzugt jedoch am vorderen Kopfe. Im Elektronenmikroskop erscheinen sie leer oder sie haben einen granulären Inhalt. Manchmal enthalten sie irreguläre Membranstrukturen, die an Myelinfiguren erinnern. Sie treten einzeln oder multipel auf und einige sind groß genug, um die Kopfform zu verzerren. Die Variabilität in Größe und Lokalisation läßt vermuten, daß die Kernvakuolen zufällig bei der Chromatinkondensation entstehen. Ob diese Anomalien der Kernkondensation eine Auswirkung auf die Befruchtungsfähigkeit haben, ist unbekannt.

Zusätzlich zu diesen relativ groben Defekten im menschlichen Spermatozoenkern, enthüllt das Elektronenmikroskop eine auffallende Variation im Grad der Chromatinkondensation. Das gewöhnlich grob granulierte Chromatin zeigt hierbei alle Stadien von zerstreut liegenden Chromatinklumpen bis hin zum vollkommen kondensierten, dicht und homogen erscheinenden Chromatin (24, 55, 62, 63).

Die Bedeutung dieser offensichtlich unvollständigen Chromatinkondensation ist noch nicht bekannt. Ein ähnlich granuläres Aussehen zeigt das Chromatin in späten Spermatiden anderer Spezies, aber während der Reifung in den Testes wird das Chromatin immer kompakter, so daß es in epididymalen oder ejakulierten Spermien gewöhnlich homogen ist. Diese morphologische Veränderung wird begleitet von einer fortschreitenden Stabilisierung des Chromatins durch Errichtung von Disulfid-Brücken. Setzt man unvollständig kondensierte Kerne Kräften aus, die Disulfid-Brücken brechen, decondensieren diese Kerne schnell-

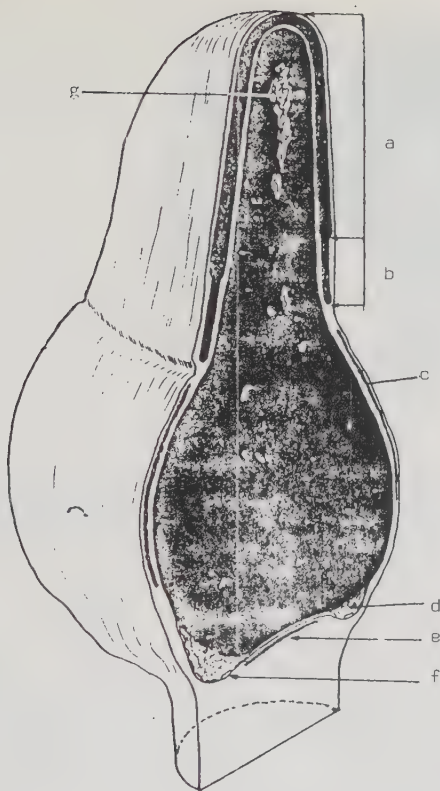


Abb.2: Schematischer Längsschnitt durch einen Spermatozoen-
kopf (aus: Bisson und David, 1975)
a: anteriores Akrosomsegment; b: Äquatorialsegment des
Akrosoms; c: postakrosomale Region; d: posteriorer
Kernraum; e: Basalplatte; f: Kernmembran; g: Vakuole

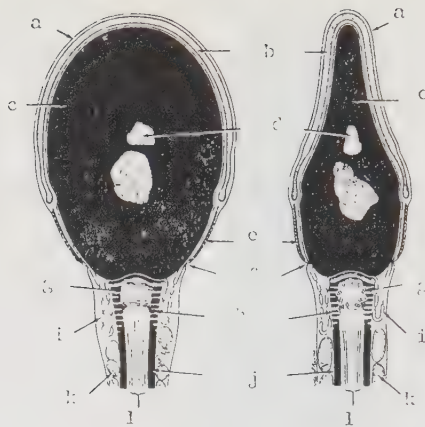


Abb.3: Längsschnitt parallel (links) und senkrecht (rechts) zur Achse des proximalen Zentriols, schematisch
(aus: Pedersen und Fawcett, 1976)

- a: Zellmembran
- b: Akrosom
- c: Kern
- d: Vakuolen
- e: Postakrosomale Scheide
- f: Posteriorer Ring
- g: Zentriol
- h: Verbindungsstück
- i: Halsfalte der Kernhülle
- j: Außenfibrillen
- k: Mitochondrienhülle
- l: Axonema

ler als die mit dichtem homogenen Chromatin (24). Die heterogene granuläre Feinstruktur vieler menschlicher Spermatozoen läßt daher vermuten, daß der Prozess der Chromatinkondensation nicht bei allen Mitgliedern der Spermatozoenpopulation bis zur Vollendung abläuft und daß daher Reifegrad und Stabilisierung des Chromatins geringer sind, als bei anderen Spezies. Ob das irgendeine Bedeutung für die Fruchtbarkeit oder die Verletzlichkeit der Spermatozoen hat ist noch unbekannt.

Man nimmt an, daß eine enge Korrelation zwischen der Kernform und der Chromatinkondensation besteht. So kondensiert bei abnormalen rundköpfigen Spermatozoen das Chromatin nur in einer abgerundeten zentralen Kernzone (59). Andererseits wurde in anderen offensichtlich abnormalen Spermatozoenköpfen kein entscheidender Unterschied im Erscheinungsbild des Chromatins beschrieben, so daß anzunehmen ist, daß die Größen- und Formvariation des Spermatozoenkopfes neben dem Grad der Chromatinkondensation noch von bestimmten Entwicklungsfaktoren abhängig ist (62).

2.1.2.2. Kernhülle:

Die Kernhülle des menschlichen Spermatozoon läßt 3 unterschiedliche Regionen erkennen.

Die anteriore Region, welche den größten Teil des kondensierten Nucleus bedeckt, besteht aus 2 nahe im Abstand von 70 Å bis 100 Å aneinander liegenden Membranen ohne Kernporen. Die kaudale Grenze dieser Region wird von dem sog. posterioren Ring ("posterior ring", Abb.3f), einer rings um die Basis des Nucleus verlaufenden Furche, gebildet, in der die Plasmamembran und die Kernhülle miteinander verschmolzen zu sein scheinen (62).

In der posterio-marginalen Region kaudal des posterioren Ringes löst sich die Kernhülle vom kondensierten Chromatin und bildet eine kurze Falte (Abb.2f, 3i), welche sich unterschiedlich weit in die Halsregion erstreckt. In diesem ausschweifenden Teil der Kernhülle divergieren

die zwei Membranen der Hülle auf den normalen Abstand von 400 Å - 600 Å. Im Gegensatz zum Rest der Kernhülle hat dieser Teil unterhalb des posterioren Ringes eine große Anzahl von typischen Kernporen in dichter hexagonaler Anordnung. Die intranukleare Fläche, die von dieser Falte begrenzt wird, wird als "posteriorer Kernraum" (Abb.2d) bezeichnet. Er besitzt gewöhnlich kein kondensiertes Chromatin sondern zeigt im Elektronenmikroskop einen hellen, strukturlosen Inhalt (24).

In der posterioren Region der Kernhülle kommt der rückläufige Rand der Halsfalte wieder in dichten Kontakt mit dem kondensierten Chromatin auf der posterioren Oberfläche des Nucleus. Hier fehlen die Poren wieder und die Membranen liegen wieder eng aneinander. Dieser Teil der Kernhülle begrenzt einen Kerneinschnitt, die Implantationsgrube ("implantation fossa"), den Ort der Befestigung des Spermatozoenschwanzes am Nucleus. Die äußere Oberfläche dieses Teils der Kernhülle ist von einer dicken, elektronenundurchlässigen konkaven Schicht, der Basalplatte ("basal plate", Abb.2e) bedeckt, welche die Grube umsäumt und eine äußere Verstärkung der Kernhülle darstellt. In günstig gelegenen Schnitten ist in der Region der Implantationsgrube zu erkennen, daß der 70 Å bis 100 Å breite Zwischenraum zwischen den beiden Komponenten der Kernhülle von regelmäßig im Abstand von 60 Å zueinander und senkrecht zur Membranebene angeordneten linearen Verdichtungen von ca. 50 Å Breite durchquert wird (24).

Der komplizierte Aufbau dieses Teils der Kernhülle, der die Implantationsgrube umsäumt, trägt vermutlich zur Verstärkung der Einheit Nucleus-Schwanz bei und sichert ihren Zusammenhalt trotz der Kräfte, die bei den heftigen Schwanzbewegungen erzeugt werden (62, 63).

Die funktionelle Bedeutung des posterioren Ringes ist unklar. Es ist bekannt, daß die Spermatozoenbeweglichkeit an eine intakte Plasmamembran gebunden ist. Trotzdem bleibt die Beweglichkeit des Spermatozoons erhalten, wenn, wie allgemein angenommen wird, im Verlauf der akrosomalen

Reaktion die Zellmembran über der ganzen vorderen Hälfte des Spermatozoenkopfes abgelöst wird. Man vermutet nun, daß die rings um die Kernbasis verlaufende Verschmelzungsfurche der beiden Membranen, der posteriore Ring, die wichtige Funktion hat, diese spaltenden Vorgänge vom Rest des Spermatozoon zu isolieren, so daß die Beweglichkeit trotz Unterbrechung der Membrankontinuität über dem vorderen Anteil des Spermatozoenkopfes erhalten bleibt (24).

2.1.2.3. Akrosom (Abb.3b):

Das Akrosom des menschlichen Spermatozoon stellt eine relativ unauffällige, kappenartige, membranbegrenzte Struktur dar, welche die vorderen zwei Drittel bis drei Viertel des Nucleus bedeckt.

Man unterscheidet ein ca. 700 Å dickes anteriores Segment (Abb.2a), das etwa drei Viertel der totalen Akrosomlänge einschließt und ein posterior gelegenes Äquatorialsegment (Abb.2b), das ca. 350 Å dick ist und ein Viertel der Länge des Akrosoms einnimmt.

Die begrenzenden Membranen des Äquatorialsegments, die innere akrosomale Membran und die äußere akrosomale Membran des anterioren Segments, unterscheiden sich in ihrem elektronenmikroskopischen Aussehen (58). Die Grenzmembran des größten Teiles des anterioren Akrosomsegments hat die dreischichtige Struktur der Einheitsmembran mit einer Dicke von 90 Å. Im Äquatorialsegment bekommt diese Membran ein fünfschichtiges Aussehen aufgrund der Apposition einer dünnen, dunklen Schicht parallel zur Innenfläche der Einheitsmembran, von ihr getrennt durch eine 30 Å dicke helle Zone.

Die äußere akrosomale Membran liegt unmittelbar unterhalb der Plasmamembran und geht am posterioren Rand des Akrosoms in die innere akrosomale Membran über, welche wiederum der Kernhülle dicht aufliegt. Beide Membranen schließen einen mit homogenem Material von mittlerer Elektrodichte gefüllten Raum ein. Die Plasmamembran verläuft im Abstand von wenigen Å parallel zur Akrosomoberfläche.

Der Raum zwischen der inneren akrosomalen Grenzmembran und der Kernhülle wird als subakrosomaler Raum bezeichnet, der Raum zwischen der äußeren akrosomalen Grenzmembran und der Plasmamembran ist der periakrosomale Raum. Das subakrosomale und periakrosomale Zytoplasma erscheint im Elektronenmikroskop hell und strukturlos.

Das Akrosom ist die Organelle, die aufgrund ihres Gehaltes an proteolytischen Enzymen für die Penetration der verschiedenen Eihüllen (cumulus oophorus, corona radiata, zona pellucida) beim Befruchtungsvorgang verantwortlich ist. Die Anwesenheit proteolytischer Enzyme im Inhalt der akrosomalen Kappe einiger Spezies wurde 1970 von Gaddum und Blandau (29) morphologisch bewiesen durch die Tatsache, daß Spermatozoen befähigt sind, in vitro eine akrosomale Reaktion einzugehen und eine Gelatineschicht zu lösen.

1972 gelang es erstmals ein trypsinähnliches Enzym, das sog. Akrosin (akrosomale Protease), aus menschlichen Spermatozoen zu isolieren und biochemisch zu charakterisieren (27, 85). Dieses Enzym ist aufgrund seiner proteolytischen Eigenschaften und der Lokalisation im Akrosom des Spermatozoon befähigt, die Glykoproteinstrukturen der Zona pellucida zu hydrolisieren, so daß das Spermatozoon entlang der so entstandenen Spalträume diese Membran durchdringen kann (7, 9, 72).

Bei der Annäherung an das Ei geht das anteriore Akrosomsegment des Spermatozoon die sog. "akrosomale Reaktion" ein. Hierbei verschmilzt die Plasmamembran an multiplen Punkten mit der äußeren Akrosommembran, was zur Bildung von Öffnungen führt, durch welche der enzymreiche Inhalt des Akrosoms freigesetzt wird. Dieser Prozess der Membranverschmelzung und Vesikulation führt zum Verlust des Hauptteiles der äußeren akrosomalen Membran und der Plasmamembran, so daß bei Durchdringung der Zona pellucida, die als kompakte Glykoproteinmembran die letzte große Barriere für die Spermatozoen beim Penetrationsvorgang darstellt, die anteriore Hälfte des Spermatozoenkopfes nur noch durch die innere Akrosommembran bedeckt wird (8). Man vermutet daher,

daß die für die Zona verantwortlichen Penetrationsenzyme, zu denen auch das Akrosin gehört, in dieser verbleibenden inneren Akrosommembran lokalisiert sind (9). Das Äquatorialsegment des Akrosoms nimmt an der akrosomalen Reaktion nicht teil, sondern bleibt mehr oder weniger intakt. Seine Rolle bei der Befruchtung ist noch unbekannt.

2.1.2.4. Postakrosomale Region (Abb.2c):

Zwischen dem unteren Rand des Akrosoms und dem posterioren Ring erkennt man eine verdickt erscheinende Zellmembran. Ursache für die Verdickung ist die Auflage einer dünnen Schicht aus dichtem Material auf die Innenseite der Plasmamembran.

Bei dieser dichten Lamina, der sog. postakrosomalen Scheide ("postacrosomal sheath", Abb.3e), lassen sich zwei Teile unterscheiden, die durch eine zirkulär verlaufende seichte Furche in der darüberliegenden Oberflächenmembran voneinander getrennt sind.

Die anteriore Zone der postakrosomalen Scheide ist aus einer homogenen Schicht aus dichtem Material, in einem Abstand von 200 Å parallel zur Plasmamembran angeordnet, zusammengesetzt. Von dieser dichten Schicht erstrecken sich zur Plasmamembran hin regelmäßig im Abstand von 120 Å angeordnete runde Fortsätze (58). Tangentialschnitte zeigen, daß diese Fortsätze quergeschnittene Profile von zirkulär angeordneten parallelen Erhebungen auf der postakrosomalen Scheide darstellen (24).

Die sich kaudal der Oberflächenfurche anschließende posteriore Zone hat ein mehr homogenes Aussehen. Hier ist die Plasmamembran unterlegt durch eine Schicht von dichtem amorphen oder fibrogranulärem Material. Die untere Grenze der postakrosomalen Scheide wird durch den posterioren Ring markiert.

Die Funktion der postakrosomalen Scheide ist noch unbekannt und über ihre biochemische Zusammensetzung wissen wir nur wenig. Histochemische elektronenmikroskopische

Studien der Verteilung von "saurer Phosphatase" haben signifikante und offensichtlich artspezifische Lokalisationen des Enzyms in den Abdeckungen des Kopfes gezeigt. So haben Untersuchungen an Kaninchen- und Bullenspermatozoen (77) ebenso wie beim Menschen (81) eine Lokalisation der "saurer Phosphatase" in der postakrosomalen Lamina ergeben. Die postakrosomale Region interessiert ganz besonders im Hinblick auf die Tatsache, daß elektronenmikroskopische Studien des Befruchtungsvorganges wiederholt gezeigt haben, daß die über der postakrosomalen Scheide liegende Plasmamembran der Teil des Spermatozoonkopfes ist, welcher als erster mit der Eioberfläche in Kontakt kommt und daraufhin mit ihrer Membran verschmilzt (8, 9, 74, 83, 84). Ultrastruktur und spezifische biochemische Fähigkeiten der postakrosomalen Region verdienen daher genauere Untersuchung.

2.1.3. SPERMATOZOENHALS

Die Halsregion ist die willkürlich definierte Region, die im reifen Spermatozoon den Kopf mit dem Schwanz verbindet. Die anteriore Begrenzung wird durch eine transversale Ebene durch die Implantationsgrube gebildet, die posteriore Grenze bildet eine Ebene auf Höhe des anterioren Geißelendes. Die Halsregion schließt somit das distale Zentriolengebiet mit ein. Man erkennt in dieser Region eine spindelförmige Anhäufung von Zytoplasma, welches sich anterior bis zum posterioren Ring und kaudalwärts bis in den anterioren Teil des Mittelstücks erstreckt. Die Hauptkomponenten, die das Aussehen der Halsregion bestimmen, sind das proximale und distale Zentriol und das Verbindungsstück ("connecting piece").

2.1.3.1. Zentriolen:

Die Struktur des proximalen oder auch juxtanuklearen Zentriols (Abb.3g, 4a) an der Basis der Geißel im Inneren des

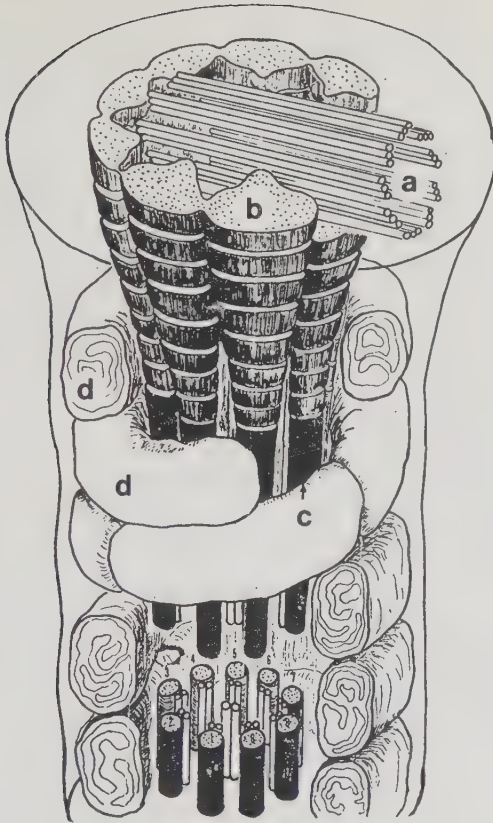


Abb.4: Schematische Rekonstruktion von Verbindungsstück und Mittelstück (aus: Bisson und David, 1975)
 a: proximales Zentriol; b: segmentierte Säulen ("segmented columns"); c: Außenfibrillen ("dense fibers"); 1,2,3,...: konventionelle Anordnung der Außenfibrillen; d: Mitochondrien

Verbindungsstücks unterscheidet sich nicht von den Zentriolen in anderen Zellen (20). Es zeigt den klassischen Aufbau des Zentriols bestehend aus in neun Dreiergruppen angeordneten tubulären Elementen, den sog. "triplets", die den Wall eines Zylinders mit einem Durchmesser von ca. 0,2 μm und einer Länge von weniger als 1 μm bilden. Die lange Achse des proximalen Zentriols steht beinahe senkrecht zur Achse der Geißel. Die drei an einem "Triplet" beteiligten Mikrotubuli werden in Übereinstimmung mit der Terminologie von Gibbons und Grimstone (30) beim innersten beginnend als Mikrotubulus A, B und C bezeichnet. Mikrotubulus A hat einen runden Querschnitt während die Wände von Mikrotubulus B und C Halbkreise darstellen, die jeweils durch den anliegenden Halbkreis des benachbarten Mikrotubulus geschlossen werden (20).

Vom Zwischenraum zwischen Mikrotubulus A des einen und Mikrotubulus C des benachbarten Triplets springen ca. 9 Klumpen aus dichtem, gelegentlich segmentiertem Material vor, die der äußeren Zentriolfläche anliegen. Eine kleinere Menge von ähnlich dichtem Material bildet einen unregelmäßig strukturierten Ring im Innern des Zentriols, der mit den A-Mikrotubuli einiger Triplets in Kontakt steht.

Die Anordnung der Triplets in Bezug auf die senkrechte lange Geißelachse ist konstant. Das Zentriol steht senkrecht zur Ebene der Zentralfibrillen. Eine Linie, die durch das der Implantationsgrube am nächsten gelegene Triplet und zwischen den beiden gegenüberliegenden Triplets hindurchläuft, stimmt ziemlich genau mit der langen Achse des Schwanzes überein. Aufgrund dieser konstanten Beziehung wurde ein Nummerierungssystem der Triplets eingeführt, welches das der Implantationsgrube am nächsten gelegene Triplet als Nr. 1 bezeichnet und die anderen im Uhrzeigersinn durchnummeriert (58). Die Befolgung dieser Nummerierungsmethode erweist sich als nützlich, um feste Referenzpunkte bei der Beschreibung komplexer Beziehungen in der Halsregion von Spermatozoen und sich entwickelnden Spermatiden zu erhalten.

Vor allem auf morphologische Erkenntnisse basierend, betrachtet man das proximale Zentriol als diejenige Struktur, von der die Zilien- und Geißelbewegung ihren Anfang nimmt, aber der zugrunde liegende Mechanismus ist noch weitgehend unbekannt (63).

Während der Spermatohistogenese entwickelt sich am Ende des Zentriols ein sog. zentriolärer Anhang ("centriolar adjunct", 21, 23). Bei den meisten Spezies verschwindet diese Ausdehnung des Zentriols während der Spermatozoenreifung. Beim Menschen bleibt sie gelegentlich bestehen. Man findet dann Überreste dieses Anhangs, die vom äußeren Ende des Zentriols vorspringen. Die Bedeutung dieser Überreste des zentriolären Anhangs ist ungewiß, aber sie verstärken den Eindruck der Unreife vieler Spermatozoen und könnten somit ein Anzeichen für eine verzögerte oder unvollständige Spermatozoenreifung sein.

Das distale Zentriol an der Geißelbasis dient zusammen mit dem proximalen Zentriol im Spermatid als Organisator des Geißelproteins und bleibt bei der Axonbildung bestehen. Während der Spermatohistogenese zerfällt es später gleichzeitig mit der Bildung des quergestreiften Verbindungsstückes. Somit gibt es im reifen Spermatozoon kein distales Zentriol. Jedoch findet man am ehemaligen Lokalisationsort des distalen Zentriols ein Gebilde, welches sowohl Zentriolenelemente, wie Überreste von Mikrotubuli, als auch Geißelstrukturen beinhaltet.

2.1.3.2. Verbindungsstück (Abb. 3h):

Sehr lange Spermatozoen zeigen in der Halsregion zwischen der posterioren Fläche des Kernes und dem Beginn des Axons eine besonders dichte und kompakte Struktur, das sog. Verbindungsstück ("connecting piece"). Nach Fawcett und Phillips (21) und Fawcett (22) besteht das Verbindungsstück aus zwei Strukturen, dem "Capitulum" und den "segmented columns", (Abb.4b).

Das Capitulum ist eine dichte, homogene, konvexe Struk-

tur, die, gewöhnlich in 3 Blöcke geteilt, zwischen den Säulen und der Basalplatte lokalisiert ist. Der schmale, elektronendurchlässige Raum zwischen dem Capitulum und der Basalplatte wird von feinen Filamenten durchzogen, welche die hauptverantwortlichen Strukturen für die Befestigung des Spermatozoonkopfes am Schwanz zu sein scheinen (24). Man vermutet, daß bei einer Ablösung des Kopfes vom Schwanz durch chemische Reagenzien diese Filamente gelöst werden (24).

Vom Capitulum nach kaudal erstrecken sich 9 segmentierte Säulen ("segmented columns"), die aus quergestreiften, fibrösen Proteinen bestehen. In Längsschnitten erscheinen die Säulen aus dunklen und hellen Segmenten zusammengesetzt. In geeigneten Dünnschnitten sieht man innerhalb jedes dunklen Segmentes eine feine Querstreifung, bestehend aus 11 im Abstand von 40 Å angeordneten Linien, von denen die mittlere ein etwas dichteres Aussehen hat als die anderen. Die hellen Segmente werden durch eine dünne Mittellinie halbiert (24). An ihrem kaudalen Ende überlappen die segmentierten Säulen die sich abflachenden vorderen Enden der neun Außenfibrillen ("dense fibers") der Geißel, mit welchen sie fest verbunden sind. Sie scheinen sich in die Außenfibrillen der Geißel fortzusetzen, aber eine sorgfältige Untersuchung dieser Region bei starker Vergrößerung läßt eine schräge Linie erkennen, entlang der sich die Säulen des Verbindungsstückes und die Außenfibrillen der Geißel miteinander verschmolzen haben (24).

Nach Bedford und Calvin (10) wird das Verbindungsstück durch S-S-Brücken, die während der Spermatozoanreifung im Nebenhoden gebildet werden, stabilisiert. Die strukturellen Beziehungen, die während der Entwicklung des Verbindungsstückes beobachtet wurden (21), deuten darauf hin, daß es eine besonders komplizierte parazentrioläre Bildung darstellt. Wie von Fawcett und Phillips (21) und Pedersen (56) vermutet, ist der Bau des Verbindungsstückes das Ergebnis der Vereinigung von parazentriolären Formationen während der Spermiogenese in der Umgebung der beiden Zentriolen.

2.1.3.3. Andere Komponenten:

Wie bereits erwähnt, erstreckt sich die Halsfalte der Kernhülle von der Kernbasis bis in die Halsregion.

Ebenso findet man die vordersten Mitochondrien (Abb.4d) des Mittelstücks in der Halsregion, gewöhnlich weniger geordnet als in der Region des Mittelstücks.

2.1.4. SPERMATOZOENSCHWANZ

Die Hauptkomponenten des Schwanzes wurden bald nach der Einführung des Elektronenmikroskops vor ca. 20 Jahren erstmals beschrieben.

Die Forschung des letzten Jahrzehnts war der Untersuchung ultrastruktureller Details und der chemischen Analyse gewidmet mit dem Ziel, den Mechanismus der Spermatozoenbewegung aufzudecken. Da ohne die Beweglichkeit der Spermatozoen keine Befruchtung möglich ist, bleibt der Mechanismus dieser Bewegung von potentieller Wichtigkeit für die Geburtenkontrolle (24).

2.1.4.1. Mittelstück:

Das Mittelstück des menschlichen Spermatozoons wird durch die Mitochondrienhelix charakterisiert. Die posteriore Grenze des Mittelstücks bildet eine seichte zirkuläre Furche, oder gelegentlich eine tiefere Einstülpung, in der Oberflächenmembran. Ein Ring von dichtem Material liegt der inneren anterioren Fläche dieser Furche oder Einstülpung eng an und bildet den sog. Schlußring ("annulus", "Jensen's ring"). In Längsschnitten des Spermatozoenschwanzes erkennt man, daß dieser Ring aus zirkulär um den Schwanz verlaufendem fibrillärem Material besteht. Nach Fawcett (22) haben diese dichtgepackten filamentären Untereinheiten einen Durchmesser von 30 Å - 40 Å. Es wird vermutet, daß

der Schlußring die Funktion hat, eine Verlagerung der Mitochondrien nach kaudal zu verhindern (22).

Im Vergleich zu anderen Säugetierarten sind die Mitochondrien in Spermatozoen des Menschen besonders im anterioren Teil der Helix ungleichmäßiger angeordnet und variieren stärker in ihrer Größe. Die interne Struktur der Mitochondrien zeigt entsprechend der unterschiedlichen Präservierungsqualität für die Elektronenmikroskopie ein unterschiedliches Aussehen. Im allgemeinen sind die Cristae unregelmäßig mit dilatierten Cristaspalträumen. Die Mitochondrienmatrix ist fast homogen oder feingranuliert ohne irgendwelche Einschlüsse (63). Eine sich nach posterior erstreckende Extension des Halszytoplasmas umgibt etwa die anteriore Hälfte des Mittelstücks, während im Rest des Mittelstücks die Zellmembran der Oberfläche der Mitochondrienhelix dicht anliegt nur mit einer kleinen Menge von strukturlosem Zytoplasma dazwischen (63).

Man glaubt, daß die enge Nachbarschaft der Mitochondrien zum anterioren Ende des kontraktilen Apparates des Schwanzes der Sicherstellung eines kurzen Diffusionsweges für ATP und andere, an der Kontraktion beteiligter, metabolischer Substanzen dient (20).

Substantielle, morphologische und biochemische Erkenntnisse lassen so keinen Zweifel daran, daß das Mittelstück der Ort der Energieproduktion und der Umwandlung der Energie in Spermatozoenbewegung ist, aber die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch weitgehend unbekannt.

2.1.4.2. Hauptstück:

Nach Fawcett (22) ist das Hauptstück der Säugetierspermatozoen die Region kaudal im Anschluß an das Mittelstück. Die anteriore Begrenzung bildet somit der Schlußring.

Das Hauptstück des menschlichen Spermatozoon ist charakterisiert durch die fibröse Hülle ("fibrous sheath"), die in diesem Teil des Schwanzes das Axon umgibt. Die fibröse Hülle besteht aus dichtem homogenem Material, das

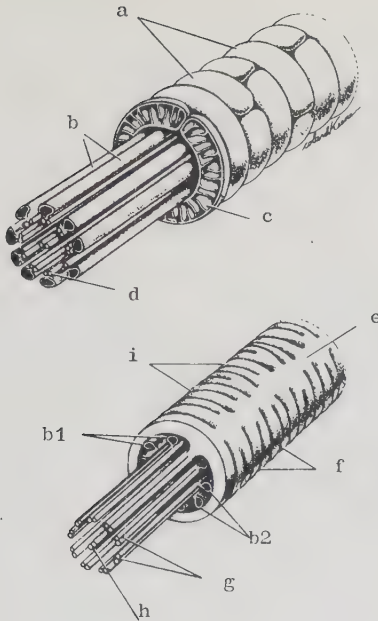


Abb.5: Organisation von Mittelstück (oben) und Hauptstück (unten) des menschlichen Spermatozoenschwanzes
(aus: Pedersen und Fawcett, 1976)

a: Mitochondrienhülle, b: Außenfibrillen, b1: Außenfibrillen 9,1,2, b2: Außenfibrillen 4,5,6,7, c: Mitochondrium (geöffnet), d: Mikrotubuli des Axonema, e: Längssäulen der fibrösen Hülle, f: Rippen, g: Doublets des Axonema, h: Zentrales Paar, i: zirkuläre Rippen der fibrösen Hülle

in zwei dorsal und ventral verlaufenden Längssäulen ("longitudinal columns", Abb.5e) angeordnet ist, die durch halbkreisförmig angeordnete, sich untereinander verzweigende und Anastomosen bildende rippenartige Strukturen (Abb.5f und i) miteinander verbunden sind.

Die Längssäulen des menschlichen Spermatozoon sind relativ unauffällig und bestehen aus longitudinal angeordneten, 150 Å - 200 Å dicken filamentösen Untereinheiten, die in Querschnitten als punktförmige Verdichtungen erscheinen (24). Die Rippen zeigen ebenfalls eine filamentöse Substruktur aber ihre Untereinheiten sind dünner als die der Längssäulen (24). Zum kaudalen Ende des Hauptstückes hin werden die Säulen schmaler und die Rippen schlanker. Über die gesamte Länge des Hauptstückes stehen die Längssäulen durch 2 longitudinal angeordnete Laminae in engem Kontakt mit den Doppelfibrillen Nr. 3 und 8 des Axons. Im anterioren Teil haben diese laminaren Extensionen der Längssäulen im Querschnitt eine dreieckähnliche Form und sind eng verbunden mit den Außenfibrillen ("outer dense fibers") Nr. 3 und 8. Die beiden Außenfibrillen scheinen durch die Laminae von ihrer ursprünglichen Position verdrängt zu werden, so daß Außenfibrille Nr. 3 zu Nr. 2 hingedrückt wird und Außenfibrille Nr. 8 zu Nr. 7. Im posterioren Teil sind die Laminae nur noch als dünne dichte Streifen zu erkennen, die sich von den zwei entsprechenden Doppelfibrillen zur fibrösen Hülle erstrecken (63). Einige Microns von der Schwanzspitze entfernt endet die fibröse Scheide abrupt und markiert den Übergang zum Endstück des Schwanzes.

Die Funktion der fibrösen Hülle ist weitgehend unbekannt. Im allgemeinen wird sie als Zytoskelett mit stützender oder elastischer Funktion betrachtet, eine Annahme, die sich jedoch nur auf morphologische Erkenntnisse stützt, da die chemische Zusammensetzung der fibrösen Hülle gegenwärtig noch nicht bekannt ist (63).

2.1.4.3. Endstück:

In dem 1 μm - 7 μm langen Endstück (28) wird das Axon nur von der Zellmembran bedeckt. Das Endstück ist weiterhin charakterisiert durch die Modifikation des Axonema aufgrund der schrittweisen Endigung seiner tubulären Elemente.

2.1.4.4. Axonema (Abb.31, 6):

Das Axonema, das im Mittelstück beginnend sich bis zur Schwanzspitze erstreckt, ist der Bewegungsapparat des Spermatozoenschwanzes. Die allgemeine Substruktur des Axons im menschlichen Spermatozoon unterscheidet sich nicht signifikant vom Axon anderer Säugetierspermien (20, 22). Es besteht aus 2 zentralen Fibrillen (Abb.5h), die von 9 in gleichen Abständen angeordneten Doppelfibrillen ("doublets", Abb.5g) umgeben werden. Jede Doppelfibrille besteht aus 2 Untereinheiten, der Subfibrille A, die einem kompletten Mikrotubulus mit rundem Querschnitt und einem Durchmesser von ca. 26 nm entspricht, und der Subfibrille B, die einen C-förmigen Querschnitt hat und mit ihren Enden mit der Subfibrille A verbunden ist. Der zylindrische Wall der Subfibrille A besteht aus 13 geraden Protofilamenten, die aus einem Protein, dem sog. Tubulin, zusammengesetzt sind. Subfibrille B enthält 10 aus Tubulineinheiten zusammengesetzte Protofilamente (24).

Die Subfibrille A jeder Doppelfibrille besitzt 2 divergierende Arme, einen äußeren und einen inneren Arm, die in regelmäßigen Abständen von 240 Å in Richtung auf die nächste Doppelfibrille in der Reihe vorspringen. Diese Arme bestehen in der Hauptsache aus Dynein, einem Protein mit ATPase-Aktivität (31).

Die beiden Zentralfibrillen, die wie die Subfibrille A der Doppelfibrillen aus je 13 Protofilamenten zusammengesetzt sind, werden durch regelmäßige im Abstand von 135 Å angeordneten, senkrecht zur Fibrillenachse verlaufenden Querbrücken miteinander verbunden. Umhüllt werden die Zen-

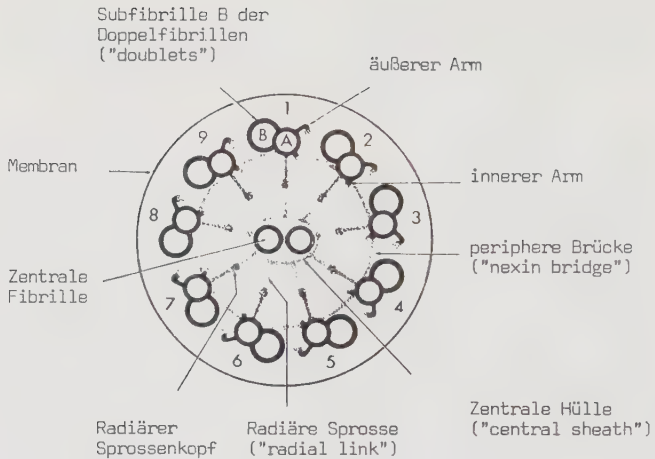


Abb.6: Mikrotubuläre Elemente und Matrixkomponenten des Axonema einer typischen Geißel (aus: Fawcett, 1975)

tralfibrillen von einer Hülle, die aus zwei 60 Å dicken, helical gewundenen Fäden besteht, und als zentrale Hülle ("central sheath") bezeichnet wird (56). Von den Bögen dieser Helix gehen im Abstand von 270 Å radiäre Sprossen aus zur Subfibrille A der Doppelfibrillen. Die 9 Doppelfibrillen sind untereinander durch periphere Brücken ("nexin bridges") verbunden, die von der Subfibrille A einer Doppelfibrille zur Subfibrille B der benachbarten Doppelfibrille verlaufen. Man glaubt, daß diese Brücken für die Aufrechterhaltung der Konfiguration der äußeren Axonelemente verantwortlich sind (75).

Die zentralen Spiralfäden der Helix und die von ihnen ausgehenden radiären Sprossen bilden gemeinsam den sog. axialen Spiralkomplex ("axial spiral complex", 63). Zusammen mit den Querbrücken zwischen den beiden Zentralfibrillen findet man diese Strukturen über die ganze Länge des Schwanzes. Anterior enden sie abrupt auf Höhe der posterioren Ausläufer des distalen Zentriols und posterior enden sie im Endstück entsprechend der terminalen Modifikation des Axons (56).

Diese Axonmodifikation im Endstück des Spermatozoenschwanzes scheint nach einem ziemlich regelmäßigen Muster abzulaufen (58). Zuerst verschwinden die Arme der Doppelfibrillen und die normalerweise homogen aussehende A-Fibrille bekommt ein hohles Aussehen. Die zwei Zentralfibrillen enden auf gleicher Höhe. Distal des Endpunktes findet man 2 der Doppelfibrillen in der Mitte umgeben von nunmehr 7 gleichmäßig angeordneten Doppelfibrillen. Weiter kaudal beobachtet man eine Auflösung der Doppelfibrillen. Schrittweise entstehen nun Einzelfibrillen an Stelle der Doppelfibrillen, so daß schließlich eine einzelne Reihe von gleichmäßig entlang der Peripherie verteilten Fibrillen um nur eine Zentralfibrille angeordnet sind. Die Zahl der peripheren Fibrillen vermindert sich dann Schritt für Schritt parallel zum allmählich spitzer werdenden Endstück.

Das traditionelle Nummerierungssystem der Doppelfibrillen wurde aus Originalarbeiten über Cilia und Flagella

von Afzelius (1) übernommen. Da die lange Zentriolachse in der abgeflachten Kopfebene liegt und die Ebene der beiden Zentralfibrillen senkrecht zur langen Zentriolachse angeordnet ist, findet man die Doppelfibrillen Nr. 3 und 8 sowie die Längssäulen der fibrösen Hülle in dorsaler und ventraler Position.

Die Funktion des axialen Spiralkomplexes ist nicht bekannt. Aufgrund von biochemischen und morphologischen Beobachtungen vermutet man, daß er eine Rolle bei der Transmission der Aktivierungsimpulse für die Geißelbewegung spielt (56).

In einigen Arbeiten wurde vermutet, daß der Spermatozoenbewegung ein ähnlicher Gleitmechanismus zugrunde liegt wie der Verkürzung des Skelettmuskels (12). Den Doppelfibrillen, genauer den äußeren und inneren Armen, wird als mögliche Lokalisationsorte der kontraktile Elemente größte Aufmerksamkeit gewidmet (31). Nach Fawcett (24) bestehen jedoch berechnete Zweifel an der Richtigkeit dieser Vermutung, da die 9 Außenfibrillen, welche die Mikrotubuli umgeben, aufgrund von biochemischen und kinematographischen Untersuchungen versteifende Strukturen darstellen und somit einem Gleitmechanismus bzw. einer Verkürzung der Doppelfibrillen erheblichen Widerstand entgegensetzen würden. Ein detailliertes Verständnis der Substruktur dieses äußeren Fibrillenkomplexes stößt jedoch noch auf Schwierigkeiten, da eine exakte Präservierung ziemlich schwierig ist.

2.1.4.5. Außenfibrillen (Abb.3j, 4c, 5b):

Bradfield (16) fand in Spermatozoenschwänzen von Säugtieren neun paraflagelläre Strukturen, die sog. Außenfibrillen ("outer dense fibers", "coarse fibers").

Die Außenfibrillen im Spermatozoenschwanz des Menschen sind dichte, längliche Elemente, jede verbunden mit der Außenfläche von einer der neun Doppelfibrillen. Jede der neun Außenfibrillen ist anterior an einer der segmentierten Säulen ("segmented columns") des Verbindungsstückes befestigt und erstreckt sich, peripher zu den entsprechen-

den Doppelfibrillen des Axons verlaufend, einige μm in das Hauptstück hinein. Anders als die Doppelfibrillen, welche im Aussehen alle identisch sind, unterscheiden sich die Querschnitte der Außenfibrillen deutlich in ihrer Form. Im anterioren Teil stellen sie nierenförmige Strukturen mit zentral gerichteter Konkavität dar. Zum posterioren Ende hin nehmen sie allmählich ein fast kreisrundes Aussehen an mit einer etwas abgeflachten Oberfläche in Richtung der Doppelfibrillen (63).

Auch in ihrer Größe variieren die Außenfibrillen. So sind die Fibrillen Nr. 1, 5 und 6 gewöhnlich deutlich größer als die Übrigen.

Im Mittelstück sind die Außenfibrillen von den Doppelfibrillen im Querschnitt vollkommen getrennt. Im Hauptstück nimmt der Abstand zwischen den beiden Strukturen mehr und mehr ab und am distalen Ende der Fibrillen liegen sie der Subfibrille A des Axons eng an. Distal davon enden die Außenfibrillen in einer exakt definierten Reihenfolge. Zuerst enden Nr. 3 und 8, dann Nr. 4, 2 und 7, gefolgt von Nr. 5 und 6. Als letzte enden Außenfibrille Nr. 1 und 9 (63).

Die Außenfibrillen sind nicht durchgehend homogen, sondern sie besitzen ein dickes homogenes Mark und eine dünne Rinde von geringerer Dichte (24). In dünnen Längsschnitten zeigen sie eine feine transversale Streifung (58).

Die Funktion der Außenfibrillen ist noch nicht bekannt. Sie wurden früher als zusätzliche kontraktile Elemente betrachtet, aber diese Interpretation scheint nicht länger haltbar. Aufgrund von biochemischen und kinematographischen Untersuchungen vermutet man jetzt, daß die Außenfibrillen elastische oder versteifende Strukturen darstellen (62).

2. ULTRASTRUKTUR PATHOLOGISCHER MENSCHLICHER
SPERMATOZOEN

2.2.1. EINLEITUNG

Konstante morphologische Defekte an Spermatozoen kommen bei Mensch und Tier vor (46).

Nach elektronenoptischen Untersuchungen an Bullenspermien (17) ist jeder der 5 Spermatozoenteile (Akrosom, Kopf, Hals, Mittelstück und Schwanz) für sich determiniert. Jedes Teil kann sich aufgrund einer eigenen Selbstdifferenzierungspotenz nach der normalen oder pathologischen Seite entwickeln und unabhängig von dem normal entwickelten Rest zur Mißbildung neigen. Die Abnormitäten der Spermatozoen, d.h. Grad und Frequenz der Entwicklungsanomalien, nehmen nach Stiasny (76) vom Kopf zum Schwanz hin ab. Bei menschlichen Spermatozoen sollen in normalen Ejakulaten an den einzelnen Spermatozoenteilen Mißbildungen in folgender Häufigkeit vorkommen (79): Modifikationen des Kopfes: 15,24%; Modifikationen des Mittelstücks: 1,72%; Modifikationen des Schwanzes: 2,04%.

Da Pleomorphismen zum charakteristischen Erscheinungsbild der Spermatozoen eines fertilen Mannes gehören (47), ist es schwierig, beim Menschen spezifische anormale Spermatozoen zu kategorisieren. Dies wird erst sicher in den Fällen möglich, in denen bei einem Individuum die anormale Spermatozoenform prädominiert (65). Nach Holstein (37) lassen sich nur schwerste Mißbildungen wie deformierte oder abgebrochene Köpfe, Doppelköpfe oder Doppelschwänze, aufgeknäuelte Schwänze, etc. bereits im Lichtmikroskop feststellen, die die Grundlage für die in der Literatur bekannten Zusammenstellungen pathologischer Spermatozoen darstellen (40, 41, 48, 49, 80). Zahlreiche Defekte lassen sich jedoch nur durch elektronenmikroskopische Untersuchung sichern (2, 37, 60, 64).

Im Folgenden wird eine Übersicht der in licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen am häufigsten beobachteten Spermatozoenmißbildungen gegeben.

2.2.2. ANOMALIEN DES KOPFES

2.2.2.1. Formanomalien:

Die Formanomalien des menschlichen Spermatozoenkopfes sind sehr zahlreich, jedoch kommen einige besonders häufig vor.

Der normal geformte menschliche Spermatozoenkopf (Abb.7) hat im Frontalschnitt eine ovoide Form, während man bei sagittal geschnittenen Köpfen das spitz zulaufende anteriore Ende und eine dorso-ventrale Abflachung erkennt, die auch auf einem Transversalschnitt zu sehen ist.

Bei Spermatozoa mit "birnenförmigen Köpfen" (Abb.8) ist das anteriore Kopfende zugespitzt, während der posteriore Kernteil angeschwollen ist. Die Struktur der anderen Partien dieser Spermatozoa kann hingegen vollkommen normal sein. Nach Rouy und Sentein (66) ist diese Form nicht obligatorisch pathologisch.

Spermatozoa mit "abgeplatteten Köpfen" (Abb.9) haben kein normal abgerundetes, sondern ein abgeplattetes anteriore Ende. Das normal strukturierte Akrosom verläuft in diesen Fällen in einem gewissen Abstand parallel zur abgeplatteten Kernoberfläche (66).

Spermatozoa mit "halbkugelförmigen Köpfen" (Abb.10): Bei dieser Formanomalie ist der gesamte Kern häufig von einem umfangreichen Zytoplasmarest umgeben (66).

Die Formveränderung der Spermatozoa mit "hantelförmigen Köpfen" (Abb.11) wird durch eine große Vakuole in der Mitte der Chromatinmasse des Kernes verursacht, welche die Bildung einer Konstriktion begünstigt.

Bei den Spermatozoa mit "verlängertem Kopf" (Abb.12a) ist der Kern sehr viel schmaler und länger als der des normal geformten Spermatozoon (66). Die elongierten Köpfe dieser "tapering forms" (50) der Spermatozoen können dabei unterschiedlich aussehen:

a) lanzettenförmig (Abb.12b)

b) der posteriore Teil des Kernes ist zylindrisch und läuft

nach anterior konusförmig aus (Abb.12c)
c) eine zusätzliche Eindellung des Kernes markiert das
Ende des Äquatorialssegmentes des Akrosoms.

Unabhängig von ihrer jeweiligen Form enthalten diese Spermatozoenköpfe immer einen Kern mit regulär kondensiertem Chromatin, welches von kleinen interchromatinären Lakunen übersät und von einem dichten und gut differenzierten Akrosom bedeckt ist (67).

Die Mehrheit der Spermatozoen mit verlängerten Köpfen, nach Rouy und Sentein (67) sind das 7 von 10, besitzt zwischen der postakrosomalen Kappe und dem Verbindungsstück eine weniger elektronendichte Zytoplasmamasse, die ein komplexes Membransystem enthält (66, 67). Dieses System entwickelt sich in einem vergrößerten "posterioren Kernraum" aufgrund eines Proliferationseffektes der posterioren Kernmembran (13, 67) und besteht aus mehr oder weniger parallel zueinander verlaufenden und miteinander anastomosierenden Membranen. Jede Membran ist aus einer regelmäßigen Folge von scheinbar sphärischen Strukturen mit einem Durchmesser von 120 Å zusammengesetzt, die ihr ein periodisches Aussehen geben (66, 67). Horstmann (39) beobachtete diesen Proliferationseffekt der posterioren Kernmembran während der normalen Spermatohistogenese bei frühen menschlichen Spermatischen und stellte fest, daß sich dieses Membransystem normalerweise während der Reifung der Spermatozoen zurückbildet (13, 67). Bei den Spermatozoen mit verlängerter Kopf-form besteht eine starke Tendenz zur Persistenz des Systems.

Über die Bedeutung dieses Membransystems herrscht Uneinigkeit. Koehler (42) nimmt an, daß das Membransystem die Kohäsion zwischen Kopf und Hals aufrechterhalten und das Fehlen einer tiefen Implantationsgrube bei den Säugetieren kompensieren kann. Andere Autoren (8, 11, 74) vermuten, daß diese Zone den Kontakt und die Fusion zwischen Ei und Spermatozoon während der Befruchtung begünstigen könnte. Rouy und Sentein (67) dagegen diskutieren, daß das persistierende Membransystem infolge seiner Ausdehnung die Fusion der beiden Gameten stören oder verhindern kann, was



Abb.7: Normales Spermatozoon.

Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch

(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975)



Abb.8: Spermatozoon mit birnenförmigem Kopf.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch (modifiziert
nach Pedersen und Fawcett, 1975, Rouy und Sentein, 1973)



Abb.9: Spermatozoon mit abgeplattetem Kopf.

Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch (modifiziert
nach Pedersen und Fawcett, 1975, Rouy und Sentein, 1973)



Abb.10: Spermatozoon mit halbkugelförmigem Kopf.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch (modifiziert
nach Pedersen und Fawcett, 1975, Rouy und Sentein, 1973)



Abb.11: Spermatozoon mit hantelförmigem Kopf.

Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch (modifiziert
nach Pedersen und Fawcett, 1975, Rouy und Sentein, 1973)



Abb.12a: Spermatozoon mit verlängertem Kopf.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch (modifiziert
nach Pedersen und Fawcett, 1975, Rouy und Sentein, 1973)



Abb.12b: Spermatozoon mit lanzettenförmigem Kopf.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975,
Rouy und Sentein, 1973)



Abb.12c: Spermatozoon mit zylindrischem posterioren und konusförmigem anterioren Kopfteil.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975,
Rouy und Sentein, 1973)

die Unfruchtbarkeit der Männer, deren Spermatozoen diese Anomalie aufweisen, erklären würde.

2.2.2.2. Anomalien einzelner Bestandteile des Kopfes:

Abnorme Spermatozoa zeigen entweder isolierte Fehlbildungen einzelner Zellbestandteile wie des Akrosoms, des Kerns und des Schwanzes oder Kombinationen derselben (37).

2.2.2.2.1. Anomalien des Kerns:

Mißbildungen des Kerns sind oft mit Mißbildungen des Akrosoms vergesellschaftet, können aber auch isoliert auftreten. Nach Holstein (37) findet man membranöse Einschlüsse im Karyoplasma, verstärkte Membranbildungen der Kernhüllen oder Vakuolen. In einem Fall konnte von Holstein und Mauss (38) auch ein Ausbleiben der Kernkondensation festgestellt werden.

Holstein hat die am häufigsten vorkommenden Formen der Kernanomalien folgendermaßen zusammengefaßt:

- a) Das Karyoplasma enthält membranöse Einschlüsse und das Akrosom zeigt Zystenbildungen.
- b) Intranukleare Membranen und Vesikeleinschlüsse verursachen ein teilweises Abheben des zystisch veränderten Akrosoms vom Karyoplasma.
- c) Ein Spermatidenkern mit Vesikeleinschlüssen wird von einem partiell verdickten Akrosom bedeckt.
- d) In den Kernvakuolen sind Vesikel eingeschlossen.
- e) Subakrosomale Vesikeleinschlüsse treten neben Übermäßig entwickelten postakrosomalen Membranen auf.
- f) Ein großes Membranpaket geht von der postakrosomalen Kernmembran aus.
- g) Große Einschlüsse von konzentrisch geschichteten Membranen liegen im Karyoplasma.
- h) Ein übergroßer intranuklearer Membraneinschluss hat den Kern deformiert und das Akrosom abgehoben.
- i) Im Kern sind Tubuli eingeschlossen.

- j) Sehr große Kernvakuolen und wenig Karyoplasma deuten auf eine veränderte Zusammensetzung des Kerninhaltes hin.
- k) Ausbleiben der Kondensation des Karyoplasmas kombiniert mit Übermäßigen Membranformationen der postakrosomalen Kernmembran.

2.2.2.2.1.1. Anomalien der Vakuolen:

Im normal entwickelten Kern ist eine der Vakuolen, die im menschlichen Spermatozoon eine regelmäßige Erscheinung darstellen, häufig im anterioren Kernteil lokalisiert. Diese anteriore Vakuole kann, wenn sie stark vergrößert ist, eine Formänderung des Spermatozoenkopfes bedingen. Bei extrem apikaler Position direkt unterhalb des Akrosoms wird die Vakuole anterior nur von der Kernhülle begrenzt. Dies hat eine erhöhte Verletzlichkeit des apikalen Kernteils mit Vesikulation des Akrosoms zur Folge. Bei einigen Spermatozoen beobachtet man in solchen Fällen auch eine Einstülpung des Akrosoms in den apikalen Raum (66).

2.2.2.2.1.2. Anomalien des Akrosoms:

Fehlen des Akrosoms:

Bei dieser schweren Mißbildung, die bereits im Lichtmikroskop sichtbar ist, befindet sich kein Akrosom zwischen Kern- und Plasmamembran. Am häufigsten wird diese Anomalie bei den Spermatozoen mit runden Mikroköpfen beobachtet (13, 51, 70) aber es wurden auch Fälle normal geformter und normal großer Kerne ohne Akrosom bekannt (66).

Rundköpfige Spermatozoen sind zwar regelmäßig in den Ejakulaten gesunder fertiler Männer zu sehen, sie stellen jedoch nur einen kleinen Prozentsatz der totalen Spermatozoenmenge eines Ejakulats dar (40). 1965 wurde von Meyhöfer (51) der erste Fall eines fertilitätsgestörten Patienten beschrieben, bei dem im Ejakulat ausschließlich Rundkopfspermatozoen vorlagen. Die elektronenmikroskopische

Untersuchung eines solchen Patienten wurde erstmals von Schirren et al. (70) durchgeführt. Inzwischen wurden auch von anderen Untersuchergruppen Berichte über Struktur und Entstehung dieser Anomalie veröffentlicht (3, 45, 53, 59, 82).

Für das Vorkommen von ausschließlich rundköpfigen Spermatozoen im Ejakulat schlugen Wolff et al. (82) die Bezeichnung "Globozoospermie" vor. Für die rundköpfigen Spermatozoen selbst wurde der Begriff "Kugelkopfspermatozoen" geprägt. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden 1976 Kugelkopfspermatozoen erstmalig im Rasterelektronenmikroskop (REM), welches die Darstellung von Präparatoberflächen mit hoher Tiefenschärfe ermöglicht, untersucht. Im REM ist im Vergleich zur längsovalen, vorn abgeflachten Form des normalen menschlichen Spermatozoonkopfes die Kugelform der runden Mikroköpfe deutlich zu erkennen. Der mittlere Kopfdurchmesser beträgt 2,2 μm , während die übrigen Größenverhältnisse dem Normalbefund entsprechen.

Elektronenmikroskopisch erkennt man, daß die Kugelkopfspermatozoen kein Akrosom besitzen, was durch die biochemische Untersuchung der Akrosinaktivität, die das völlige Fehlen dieses Penetrationsenzym in derartigen Ejakulaten ergibt, bestätigt wird (35, 69, 71, 82).

Nach Holstein (35) neigt der akrosomlose runde Kern der Spermatiden zur Ausbildung eines membranösen Ersatzakrosoms. So haben viele runde Mikroköpfe an Stelle des normalen Akrosoms einen scheinbar leeren membranösen Sack. Bei einigen Spermatozoen ist dieser Sack durch ein kompliziertes Membransystem ohne irgendeine regelmäßige Anordnung ersetzt, in dem keine klaren Golgi-Strukturen erkennbar sind. Bei manchen Zellen sind diese Membranen deutlich dilatiert und dadurch voluminöser als der Kern selbst. Manchmal stehen sie in Verbindung mit ebenfalls dilatierten Membransäcken in den Mittelstücken (45).

Der sphärische Kern wird von einem zytoplasmatischen Droplet umgeben. Der Kerninhalt kann von normaler Dichte sein oder Kondensationsdefekte des Chromatins aufzeigen (13).

Einige Spermatozoen haben große runde, oft zentral gelegene Kernvakuolen, die ein granulo-filamentöses Material beinhalten (13).

Bei den 1974 von Pedersen und Rebbe (59) untersuchten rundköpfigen Spermatozoen zweier nicht verwandter Patienten ist die Kernhülle vom Chromatin durch einen weiten lichten Raum getrennt. Vom Kernchromatin gehen strahlenförmig feine Fibrillen aus in Richtung Kernhülle. Auch Kullander und Rausing (45) berichten über diese Fibrillen, die manchmal Ähnlichkeiten mit der Kernsubstanz zeigen und dem Kern, der sich auflösen scheint, ein explodierendes Aussehen geben. Die innere und äußere Membran der Kernhülle sind häufig weit voneinander getrennt und formen zwischen sich ein großes helles Feld, welches oft voluminöser als der Kern ist (59).

Nach Wolff et al. (82) wird bei den "Kugelpkopfspermatozoen" neben dem Akrosom auch keine normale Kernmembran gebildet. Kernmembranmaterial umgibt den Kern meist in unvollständigen Lagen in einiger Entfernung von der Oberfläche des kondensierten Chromatins oder bildet asymmetrisch gelegene unregelmäßige Membransysteme im Zytoplasma des Kopfes. Vermutlich sind diese Membransysteme identisch mit dem von Holstein (35) erwähnten membranösen Ersatzakrosom. Gelegentlich fehlt auch die Kernhülle fast völlig und es existiert eine freie Verbindung zwischen Kernsubstanzen und Substanzen des Zytoplasmas (59).

Das Mittelstück der Kugelpkopfspermatozoen zeigt keine Mißbildungen. Meist enthält es reichlich Zytoplasma, so daß die für normale menschliche Spermatozoen im Halsbereich charakteristische Verschmälerung ausbleibt (45, 82).

Was die Spermatozoenschwänze angeht, so findet man neben normalen Schwänzen bei einem erheblichen Prozentsatz multiple Geißelanschnitte von spiralig um den Kopf gewundenen Schwänzen. Auch nekrobiotische Stadien und Degenerationsformen mit gestörter Mitochondrienanordnung sind nachweisbar (3, 45, 59).

Schirren et al. gelang es 1971 (70) die Morphogenese

der rundköpfigen Spermatozoen durch die Untersuchung eines Patienten, bei dem im Ejakulat ausschließlich rundköpfige Spermatozoen zu sehen waren, mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchung von Biopsienmaterial aufzuklären. Es wurde festgestellt, daß dem Krankheitsbild der "Globozoospermie" eine zytologische Fehldifferenzierung der Spermatiden während der Spermatohistogenese zugrunde liegt. Nach Holstein et al. (36) entwickelt sich das Akrosom unabhängig vom Kern im Zytoplasma der Spermatide, während der Kern einen normalen Kondensationsprozess durchmacht. Da das Akrosom somit keinen Einfluß auf die Formgebung des Spermatozoenkernes ausüben kann, ist das nur von der Kernmembran umschlossene DNS-Material bestrebt, die geringste Oberfläche in Form einer Kugel einzunehmen, was zur Bildung eines runden Kopfes führt. Das reife Spermatid wird vom Keimepithel freigesetzt, während das Akrosom zurückgelassen wird und vom Zytoplasma der Sertolizellen verdaut wird, so daß im Ejakulat nur akrosomlose Spermatozoen erscheinen (3, 45, 70).

1978 wurde von Nistal et al. (53) ein familiäres Vorkommen akrosomloser rundköpfiger Spermatozoen bei 2 Brüdern mit einer absoluten Teratozoospermie beobachtet. Völlig unbekannt ist, ob es sich bei der Globozoospermie um eine angeborene oder erworbene Störung handelt. Auch weiß man nicht, ob es sich um ein durch verschiedenartige Ursachen auslösbares Symptom oder um eine Krankheitsentität handelt (82).

Das Fehlen des Akrosoms beeinträchtigt nicht die Beweglichkeit der Kugelkopfspermatozoen oder ihre Fähigkeit, die zervikale Schleimhaut zu durchdringen (45). Es fehlen ihnen jedoch die im Akrosom lokalisierten und für die Befruchtung unentbehrlichen Enzyme. Sie sind daher nicht befähigt, die Corona radiata und die Zona pellucida des Eies zu durchdringen. Patienten mit ausschließlich rundköpfigen akrosomlosen Spermatozoen im Ejakulat sind daher als absolut infertil anzusehen. Alle bisherigen therapeutischen Versuche waren ohne Erfolg (82).

Vesikulation des Akrosoms:

Diese von Rouy und Sentein (66) als "Pseudokapazitation" bezeichnete Akrosommißbildung zeigt das für die normalerweise bei der Befruchtung in den weiblichen Genitalwegen ablaufende sog. "Kapazitation" typische Erscheinungsbild: das anteriore Akrosomsegment löst sich in kleine Vesikel auf, während das Äquatorialsegment seine Struktur bewahrt. Es handelt sich hierbei um einen entscheidenden Vorgang, da die Vesikulation des Akrosoms von einer Freisetzung der akrosomalen Enzyme in das Ejakulat begleitet wird (66).

Fehlen der akrosomalen Substanz:

Bei dieser Anomalie bleibt die Entwicklung des akrosomalen Inhaltes aus. Man kann ein normal aussehendes Äquatorialsegment von einem fehlerhaft entwickelten anterioren Akrosomsegment unterscheiden, das im Transmissionselektronenmikroskop (TEM) kein elektronendichtes akrosomales Material erkennen läßt (66).

Hypertrophie des Akrosoms:

Das Akrosom hypertrophiert bei dieser relativ seltenen Mißbildung im Bereich des anterioren Segmentes. Es kann eine imposante Größe erreichen, was zu Deformationen des Kopfes führt, der durch ein hypertrophiertes anteriores Segment meist einen hantelförmigen Umriss erhält (13, 66).

Wellenförmiges Akrosom:

Ein vollständig entwickeltes Akrosom zeigt hierbei eine gewellte Form bei normaler Lokalisation. Was die Entstehung dieser Formanomalie angeht, ist es nicht ausgeschlossen, daß dieses wellenförmige Aussehen des Akrosoms ein durch Präparationstechniken, insbesondere durch Zentrifugation, verursachtes Artefakt darstellt (66).

Fehlen der Adhäsion zwischen Akrosom und Kern:

Diese Anomalie wird meist durch eine besonders umfangreiche Zytoplasmamasse rund um den Kern verursacht, die eine anor-

male Verschiebung des Akrosoms hervorruft. Das Akrosom liegt isoliert vom Kern in einem gewissen Abstand zur Kernoberfläche in der erwähnten Zytoplasmamasse, so daß eine Ablösung des Akrosoms vom Kern imponiert. Besonders stark ist diese Akrosomablösung im Bereich des Äquatorial-segments was sich in abgewinkelten oder eingerollten Akrosomrändern äußert (13, 66).

Akrosomdeformationen infolge bläschenförmiger Einlagerungen in der akrosomalen Substanz:

Solche intraakrosomalen Zysten können leer oder teilweise mit einer granulären Substanz geringer Dichte angefüllt sein. Oft enthalten sie auch weitere Vesikel oder andere Partikel (13, 35, 37).

Überzählige Akrosombildung:

Bei Anwesenheit eines zweiten, überzähligen Akrosoms an einem Kern ist das "Hauptakrosom" meist anormal asymmetrisch mit heterogenem Inhalt.

Alle beobachteten Fehlbildungen des Akrosoms können bei fertilen und infertilen Männern vorkommen (35, 37). Einige Mißbildungen wie die "Vesikulation des Akrosoms (Pseudo-kapazitation)" oder die "wellige Akrosomform" lassen vermuten, daß es sich um isolierte, sekundäre Läsionen dieser Organelle handelt. Die meisten der Akrosomanomalien scheinen jedoch konstitutionelle Fehlbildungen zu sein, die während der Spermatohistogenese entstehen (13). Beobachtungen von morphologisch anormalen Akrosomen sind nach Vegni-Talluri et al. (78) mit ultrastrukturellen Veränderungen korreliert, die auf der Stufe der Spermatiden entstehen. Das Akrosom wird vom Golgiapparat der Spermatide gebildet. Im Verlauf der regulären Akrosombildung bildet der Golgiapparat einige Vesikel, die miteinander verschmelzen und die Akrosomblase bilden, die sich bei den frühen Spermatiden oberflächlich an den Kern anlegt. Die elektronendichte akrosomale Substanz wird im Innern der Blase an der dem Kern zugewandten Membran abgelagert. Bei älteren Spermatiden vergrößert sich die

Akrosomblase und breitet sich über den Kern aus. In gleichem Maße wie sich die elektronendichte akrosomale Substanz vermehrt und die Akrosomblase ausfüllt, bildet sich der Golgiapparat zurück. Reife Spermatiden zeigen dann das für den Menschen typische glockenförmige Akrosom (35, 36).

Nach Schirren et al. (70) entwickelt sich das Akrosom weitgehend selbstständig. Akrosombildung und Kernkondensation können bei der Spermatidendifferenzierung unabhängig voneinander ablaufende Vorgänge sein. Daraus kann geschlossen werden, daß das Akrosom die Form des menschlichen Spermatozoenkopfes prägt.

Man nimmt an, daß die ultrastrukturellen Akrosommißbildungen ihren Ursprung in einer defekten Anlage des Golgiapparates und in einer Entwicklungsstörung der Akrosomgranula haben (35, 37). Vegni-Talluri et al. (78) vermuten, daß solche Abnormalitäten eine genetische Ursache haben, und daß die Gene in der haploiden Phase dargestellt sind.

Was die Prognose solcher Akrosommißbildungen hinsichtlich der Fertilität angeht, ist es sicher, daß ein Fehlen des Akrosoms Zeugungsunfähigkeit bedeutet. Unter Berücksichtigung der Beobachtungen an Tiersperma führen auch andere Akrosommißbildungen zu einer gestörten Fertilität (13). So weiß man aus Untersuchungen an Bullenspermatozoen (68), daß Defekte des Akrosoms Sterilität oder Subfertilität verursachen.

2.2.2.3. Anomalien der Größe:

2.2.2.3.1. Makroköpfe (Abb.13):

Im Elektronenmikroskop lassen sich zwei Arten von Makroköpfen unterscheiden:

- a) Makroköpfe mit ovoider Kernform und einer Länge der größten Achse von 5 μm oder mehr. Diese Spermatozoenköpfe besitzen ein normal kondensiertes, also sehr elektronendichtes Chromatin und ein Akrosom, das den anterioren Teil des Kerns bedeckt. Ein häufig auftretendes



Abb.13: Spermatozoon mit Makrokopf.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975)

Phänomen bei dieser Art von Makroköpfen ist die Tatsache, daß die Grenze zwischen Karyoplasma und Akrosom aufgrund einer anormalen Anschwellung des anterioren Akrosomsegmentes kaum zu erkennen ist (66). Nach Pedersen (57) degenerieren die anormalen Formen, vor allem die besonders zerbrechlich erscheinenden Makroköpfe, sehr schnell.

- b) Der zweiten Art von Makroköpfen fehlt die dorso-ventrale Abflachung der normalen Kernform. Sie unterscheidet sich von der unter a) beschriebenen Art in Form und Aussehen sehr deutlich. Während das Akrosom normal entwickelt ist, entspricht der Kern mit seinem granulösen und wenig elektronendichten Chromatin mehr einem Spermatidenkern. Die Entstehung dieser Art von Makroköpfen läßt sich durch eine Insuffizienz der Chromatinkondensation im Verlauf der Spermatohistogenese erklären (66).

2.2.2.3.2. Mikroköpfe:

Schon bei lichtmikroskopischer Untersuchung lassen sich nach Bisson und David (13) zwei Typen von Spermatozoen mit kleinen, sog. Mikroköpfen, unterscheiden:
Runde Mikroköpfe und unregelmäßige Mikroköpfe.

a) Runde Mikroköpfe (Abb.14):

Anton-Lamprecht et al. (3) unterscheiden zwischen zwei pathogenetisch verschiedenen Typen von rundköpfigen Spermatozoen.

Neben dem von Schirren und Holstein (70) erstmals elektronenmikroskopisch untersuchten Typ mit kugelförmigem Zellkern und fehlendem Akrosom (Siehe 2.2.2.2.1.2.: Fehlen des Akrosoms) weisen sie bei einem Patienten mit Oligozoospermie, reduzierter Spermatozoenmotilität und 70-80% Rundkopfspermatozoen im Ejakulat einen zweiten rundköpfigen Spermatozoentyp nach. Beide Rundkopftypen sind lichtmikroskopisch nicht zu unterscheiden. Im Elektronenmikroskop läßt sich beim zweiten Rundkopftyp



Abb.14: Spermatozoon mit rundem Mikrokopf.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975)

im Gegensatz zu dem von Schirren und Holstein beschriebenen Typ rundköpfiger Spermatozoen ein normal konfigurierter Kern mit einem normalen Akrosom nachweisen, der von einem riesigen zytoplasmatischen Droplet mit Reststrukturen der Spermatohistogenese umgeben wird. Mittelstück und Schwanz sind normal strukturiert. Das riesige zytoplasmatische Droplet ist in diesem Fall für den lichtmikroskopischen Eindruck rundköpfiger Spermatozoen verantwortlich und zeigt, daß diese Zellen unreifen Übergangsstadien von der Spermatide zum Spermatozoon entsprechen.

Dieser Zelltyp ist auf eine primäre Reifungsstörung zurückzuführen. Im Gegensatz zur absoluten Infertilität des von Schirren und Holstein beschriebenen Typs ist dieser Typ von "rundköpfigen" Spermatozoen prinzipiell befruchtungsfähig. Patienten mit einer solchen Anomalie sollten deshalb nicht als zeugungsunfähig angesehen werden. Durch therapeutische Versuche konnte bei diesen Patienten ein Anwachsen der Zellzahl bis zu Werten im unteren Normbereich und eine drastische Reduktion des Prozentsatzes von rundköpfigen Spermatozoen erreicht werden.

Die wichtigste Konsequenz aus dieser Untersuchung für die Andrologie ist nach Anton-Lamprecht et al. (3), daß mit Hilfe der Elektronenmikroskopie eine klare Unterscheidung von verschiedenen Typen rundköpfiger Spermatozoen mit unterschiedlicher Befruchtungspotenz möglich ist, was die Andrologen in geeigneten Fällen zu therapeutischen Versuchen motivieren sollte (3).

b) Irreguläre Mikroköpfe (Abb.15):

Im Gegensatz zu den dicht und homogen erscheinenden Mikroköpfen mit exakt rundem Kopf berichten Bisson und David (13) über ultrastrukturelle Untersuchungen einer zweiten Art von Mikroköpfen, die durch starke Unregelmäßigkeiten der Kopfform charakterisiert sind. Es kann sich dabei um eine einfache Unregelmäßigkeit der Kopf-



Abb.15: Spermatozoon mit irregulärem Mikrokopf.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975,
Bisson und David, 1975)

form oder um eine erhebliche Deformation des Kopfes handeln, der eine mehr oder weniger rauten-bzw. dreieckige Form einnehmen kann. Die ultrastrukturelle Untersuchung zeigt verschiedene intranukleare Läsionen, wie erhöhte Variabilität des Kondensationsgrades des Chromatins und häufiges Vorkommen von großen Kernvakuolen mit fein-granulärem Inhalt. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal, das diese irregulären Mikroköpfe von den unter a) beschriebenen abgrenzt, ist das Vorhandensein eines in seiner Größe mehr oder weniger reduzierten Akrosoms von annähernd normalem Aussehen. Es fehlen die parallelen Begrenzungen, Hauptsegment und Äquatoralsegment sind nicht zu unterscheiden. Der subakrosomale Raum ist vergrößert und unregelmäßig. Häufig existiert ein ausgedehntes zytoplasmatisches Droplet, welches apikal das Akrosom mit einer dünnen Schicht bedecken kann.

Nach Bisson und David (13) handelt es sich um eine primäre Mißbildung aufgrund einer Störung der Spermatogenese, die zum Fehlen oder zu erheblichen Störungen essentieller Spermatozoenstrukturen führt.

Was die Beurteilung der Fertilität betrifft, ist anzunehmen, daß ein kleines oder anormales Akrosom die Befruchtungspotenz erheblich vermindert. Patienten mit solchen unregelmäßigen Mikroköpfen sind daher zumindest als subfertil anzusehen (13).

2.2.2.4. Anomalien der Zahl:

2.2.2.4.1. Doppelköpfige Spermatozoen:

Doppelköpfige Spermatozoen sind häufig in Ejakulaten zu finden (13) und seit langem durch lichtmikroskopische Untersuchungen bekannt.

Doppelköpfige Spermatozoen mit deutlich getrennten Köpfen sind im Lichtmikroskop ohne Schwierigkeiten zu erkennen. Liegen die beiden Köpfe jedoch sehr nahe aneinan-



Abb.16: Sagittalschnitt durch ein doppelköpfiges Spermatozoon mit einer Basalplatte und einem Schwanz. Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975, Rouy und Sentein, 1973)

der, so werden solche Spermatozoen häufig lichtmikroskopisch fälschlicherweise als Makroköpfe mit oder ohne Doppelgeißel diagnostiziert (66).

Die Verdoppelung der Köpfe kann mehr oder weniger vollständig sein. Man unterscheidet: eine deutliche Trennung der Köpfe mit einer Verbindung im Bereich des Mittelstücks oder einer Vereinigung der Einzelkerne durch eine gemeinsame Plasmamembran (13).

Jeder der beiden nebeneinander liegenden Kerne eines doppelköpfigen Spermatozoons ist von normaler Struktur. Kopfform und Reifegrad des Chromatins sind ähnlich. Sie besitzen nur ein Akrosom, das meist beide Kerne bedeckt. Bei sehr nahe beieinanderliegenden Kernen hat das Akrosom die Form eines Dreizacks (Abb.16), dessen mittlere Sprosse zwischen den beiden Kernmassen liegt (13). Es können ein oder bei Existenz einer doppelten Basalplatte auch zwei Schwänze vorhanden sein. Im letzten Fall kann die Länge der Schwänze variieren. Sie können in normaler Lokalisation jeweils von einem der Kerne ausgehen oder sie entwickeln sich beide nur von einem Kern (66).

Doppelköpfige Spermatozoen haben nicht immer diese regelmäßige Struktur. Die beiden Kerne können auch ein vollkommen verschiedenes Aussehen zeigen. Diese Fälle sind jedoch sehr selten (66).

Doppelkernige Spermatiden sind regelmäßig im Hoden und im Ejakulat bei gesunden Männern zu finden (37). Bei einem Patienten stellten Holstein und Mauß (38) ausschließlich doppel- oder mehrkernige Spermatiden fest. Als Ursache für die Bildung der Doppelkopfformen vermutet man eine Anomalie des Mitosemechanismus.

2.2.2.4.2. Vielköpfige Spermatozoen:

Es existieren auch Spermatozoen mit mehr als zwei Köpfen. Interessant ist, daß die Größe der einzelnen Köpfe mit ansteigender Kopffzahl abnimmt. Auch bei diesen Spermatozoen bildet sich nur ein Akrosom, welches immer alle vor-

handenen Kerne bedeckt (66). Auch in tiermedizinischen Untersuchungen werden vielköpfige Spermatozoen beobachtet. So berichtet Kojima (43) von abnormalen Spermatozoen eines Ebers, die 2, 3, 4 oder noch mehr Köpfe besaßen.

2.2.3. ANOMALIEN DES HALSES

2.2.3.1. Dissoziation der Basalplatte von der Kernbasis (Abb.17 und 18):

Die Basalplatte kann sich nach Rouy und Sentein (66) in einem größeren Abstand vom Kernchromatin entwickeln, wenn sich die Kernhülle vom Chromatin ablöst. Da sich Zentriole und Geißel ebenfalls vom Kern dissoziiert entwickeln, besteht in einem solchen Fall ein Defekt der Kohäsion zwischen Kopf und Geißelapparat.

2.2.3.2. Lateralverschiebung der Basalplatte (abaxiale Implantation, Abb.19):

Bei der 1972 von Guillon (33) beschriebenen Anomalie hat die Basalplatte eine laterale Position, woraus eine Abwinklung des Schwanzes resultiert (66).

2.2.3.3. Doppelanlage der Basalplatte (Abb.20):

An der Kernbasis sind zwei Basalplatten angelegt. Diese Anomalie des Spermatozoenhalses existiert bei doppelköpfigen Spermatozoen. Es entwickeln sich nebeneinander zwei Systeme von segmentierten Säulen und demzufolge zwei Schwänze an einem Kern (66).

Die Anwesenheit zweier solcher Säulensysteme am selben Kern beweist nach Rouy und Sentein (66), daß sich die Basalplatte nicht an einem bestimmten Ort der Kernhülle entwickelt, sondern daß die Entstehung der Basalplatte durch die Nähe der Zentriolen determiniert ist.



Abb.17: Spermatozoon mit normaler Halsmorphologie.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975)



Abb.18: Spermatozoon mit dissoziierter Basalplatte.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
[modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975,
Rouy und Sentein, 1973]



Abb.19: Spermatozoon mit lateral verschobener Basalplatte.
Schwanz verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975,
Rouy und Sentein, 1973)

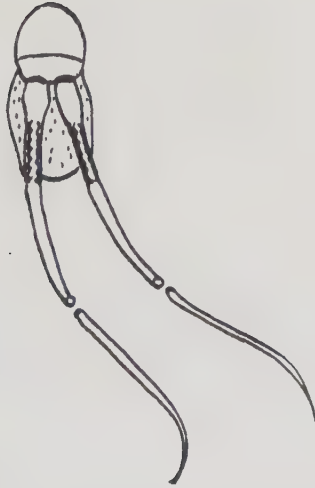


Abb.20: Spermatozoon mit zwei Basalplatten und zwei Schwänzen.

Schwänze verkürzt gezeichnet, schematisch
(modifiziert nach Pedersen und Fawcett, 1975,
Rouy und Sentein, 1973)

2.2.4. ANOMALIEN DES SCHWANZES

2.2.4.1. Zytoplasmareste ("zytoplasmatische Droplets") im Bereich des Mittelstücks:

Mehr oder weniger große Zytoplasmamassen im Bereich des Mittelstücks von ejakulierten Spermatozoen beobachtet man äußerst häufig in Spermatozoenpopulationen mit Fertilitätsstörungen.

Allgemein werden diese Strukturen als "Zytoplasmareste" bezeichnet, weil sie aus der normalen Spermatozoenentwicklung persistieren. Normalerweise wird der größte Teil des Zytoplasmas kurz bevor die Spermatozoen während der sog. Spermiation das Keimepithel verlassen eliminiert und das restliche Zytoplasma verschwindet zu Beginn des Übergangs der Spermatozoen in den Nebenhodenkopf (13). Die Zytoplasmareste können isoliert auftreten, meistens beobachtet man sie jedoch in Verbindung mit anderen Anomalien.

Zwei Arten solcher Zytoplasmareste werden unterschiedlich häufig beobachtet:

- a) Zytoplasmareste, die nur die Kernbasis und das Mittelstück bedecken
- b) Zytoplasmareste, die sich auf den gesamten Kopf ausdehnen. Die erstgenannten beinhalten die Strukturen des Mittelstücks, die normal entwickelt oder verändert sein können. So erkennt man keine Modifikationen des Verbindungsstückes, während z.B. die Außenfibrillen ("dense fibers") ihre Parallelität verloren haben und kaudalwärts divergieren. Der Aufbau der Mitochondrienhülle ist oft gestört und die Mitochondrien sind manchmal in großer Zahl anormal im Zytoplasma verteilt. Die äußere Form der Mitochondrien variiert stark, während ihre innere Struktur keine elementaren Läsionen aufzuweisen scheint.

Auch anormale Bestandteile beobachtet man in den Zytoplasmaresten. Am häufigsten sind dies Vesikel von wechselnder Größe mit fein granuliertem und wenig elektronendichtem Inhalt, die das Aussehen von Pseudomyelinfiguren annehmen

können. Gleichmaßen beinhalten die Zytoplasmareste, vor allem bei den anormalen Spermatozoenformen mit verlänger-tem Kopf und sich verjüngender Basis, labyrinthartige Überreste der Kernmembran. Manchmal erkennt man lamelläre Strukturen, die an einen Golgiapparat erinnern, deren Herkunft jedoch nicht gesichert ist (13).

Besonders bei den Spermatozoen mit akrosomenlosen Mikroköpfen oder Mikroköpfen mit kleinem und anormalem Akrosom überschreiten die Zytoplasmareste die Grenze der postakrosomalen Kappe und dehnen sich auf den gesamten Kopf aus. Sie umhüllen den Kopf vollständig, dessen apikaler Teil, bzw. das Akrosom, von einem mehr oder weniger dicken Zytoplasmasaum bedeckt ist, der wahrscheinlich ein Hindernis bei der Befruchtung darstellt (13).

Spermatozoen mit Zytoplasmaresten kombiniert mit anderen Anomalien lassen Störungen der Spermatogenese erkennen, während Spermatozoen mit isoliert auftretenden Zytoplasmaresten Reifungsdefekte aufzeigen. In allen diesen Fällen scheinen die Spermatozoen im Ejakulat und im weiblichen Genitaltrakt fragiler und weniger lebensfähig zu sein (13).

2.2.4.2. Fehlen des Schwanzes:

Der Spermatozoenschwanz kann vom Kern abscheren. Dabei erfolgt die Abtrennung des Kopfes meist im Bereich des Karyoplasmas, die Basalplatte verbleibt an den Schwanzstrukturen (37). Ein globulärer Zytoplasmarest mit nur wenigen Mitochondrien und anderen Organellen bleibt an der Kernbasis zurück.

Die Interpretation dieser Separation von Kopf und Schwanz ist schwierig. Die Ursache kann eine primäre Struktur-anomalie, die sich während der Spermatogenese bildet, sein oder eine sekundäre Abtrennung verursacht durch Aufbereitungsverfahren wie z.B. die Zentrifugation. Es kann aber auch ein Defekt der Kopf-Schwanz Verknüpfung, wie er von Lüders (46) beschrieben wurde, vorliegen. Im elektronenmikroskopischen Bild findet man dann regelmäßig eine Ab-

trennung der Hauptmasse des Kerns vom Schwanz. Eine geringe Menge Karyoplasma bleibt an der Basalplatte haften. Damit liegt ein Defekt an der Anknüpfungsstelle zwischen Kopf und Schwanz des Spermatozoon vor. Das im Lichtmikroskop auf diesen Defekt hinweisende Merkmal ist die große Zahl isolierter Schwänze im Differentialspermiozytogramm (46). Das Fehlen des Schwanzes entspricht somit einem morphologisch definierbaren Reifungsdefekt, welcher Infertilität bedingt (46).

Aughey und Orr (4) berichten über eine Kombinationsanomalie mit runden Köpfen und fehlenden Schwänzen. Das Ejakulat eines infertilen Mannes enthielt bei lichtmikroskopischer Untersuchung zu 90% Spermatozoen mit anormalen runden Köpfen und abgetrennten, jedoch noch beweglichen Schwänzen. Im Elektronenmikroskop zeigten sich anormale rundköpfige Spermatozoen mit oft exzentrisch angeordneten Basalplatten und verdickten Mittelstücken. Außerdem beobachtete man eine unregelmäßige Anordnung der Mitochondrienhelix und übermäßige Zytoplasmamengen, die Membranknäuel beinhalten.

Ein ähnlicher dekapitierter Spermatozoendefekt mit einer Separation der Spermatozoen in lose Köpfe und Schwänze wurde erstmals 1949 von Hancock und Rollinson (34) beschrieben. In jüngster Zeit wurde durch Blom (14) eine Separation von Kopf und Schwanz bei den Spermatozoen zweier steriler Hereford-Bullen bekannt.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung von Hodenbiopsiematerial des von Aughey und Orr (4) beschriebenen Patienten, bestätigte das Fehlen von normalen Spermatozoen. Die meisten der sich entwickelnden Spermatiden ließen exzentrisch angeordnete Basalplatten oft ohne begleitendes Zentriol und eine unregelmäßige Mitochondrienanordnung erkennen. Bei vielen Spermatiden entwickelte sich überhaupt kein Schwanz.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß der primäre Defekt bei der Bildung des Spermatidenschwanzes zu suchen ist. Die Ätiologie dieser Mißbildung ist jedoch noch unbekannt.

2.2.4.3. Schwänze mit Schleifenbildung:

Diese Anomalie kommt vor allem bei den akrosomlosen rundköpfigen Spermatozoen vor. Der Schwanz umwindet spiralförmig ein- bis zweimal den Kern, bevor er frei aus der Zelle hervorgeht (37), oder er ist im Bereich des Zwischenstücks in einer umfangreichen Zytoplasmamasse aufgerollt. Bei allen diesen Formen ist die Anzahl und die Disposition der Schwanzstrukturen gestört. Die normalerweise vorhandene Symmetrie des Axonema existiert nicht mehr, was die Ursache für die Schleifenbildung sein könnte.

In sehr seltenen Fällen kann auch eine Schleifenbildung bestehen, wenn das axiale System regelmäßig und komplett strukturiert ist.

Bei allen Schwänzen mit Schleifenbildung fehlt die das Axonema umhüllende Plasmamembran (66).

Nach einer Mykoplasmeninfektion kommt es ebenfalls zur Ausbildung von Spermatozoen mit spiralig geformten Schwänzen: "coiling" Phänomen (25, 32).

2.2.4.4. Kurze Schwänze:

Baccetti et al. (5) veröffentlichten 1975 die Untersuchung zweier infertiler Patienten, deren Spermatozoen fast alle zu kurze Schwänze hatten.

Wie die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt, besteht diese Anomalie, die den Verlust der Spermatozoenmotilität bedingt, aus einem bemerkenswerten morphologischen Defekt, der eine Störung der Schwanzstrukturen zur Folge hat, während die Zentriolen und das Zwischenstück normal konfiguriert sind. Der Spermatozoenkopf zeigt eine normale Morphologie und auch ein Akrosom ist immer vorhanden. Der Schwanz, dessen proximaler Teil in ein dichtes "zytoplasmatisches Droplet" eingebettet ist, ist deutlich kürzer als normal (10 μ m - 20 μ m) und besteht aus zwei aufgelösten Axonema, die von den beiden normal strukturierten Zentriolen ausgehen und im wesentlichen aus Einzeltubuli,

wenigen Doppelfibrillen und dünnen "accessory fibers" bestehen. Außerdem fehlen die von den Doppelfibrillen ausgehenden "Dyneinarme", was die Unbeweglichkeit der kurzschwänzigen Spermatozoen erklären könnte (5).

Pedersen und Rebbe (60) beschrieben ebenfalls ein selektives Fehlen der Dyneinarme der Doppelfibrillen bei einem infertilen Mann, dessen Ejakulat ausnahmslos total unbewegliche Spermatozoen enthielt. Zum Unterschied zur oben erwähnten Untersuchung von Baccetti et al. (5) entsprechen die Schwänze der Spermatozoen ansonsten in Bezug auf Länge und Struktur normal entwickelten Spermatozoen. Die Tatsache, daß der Defekt in allen Stadien der Spermatidenentwicklung zu sehen ist, läßt vermuten, daß es sich um eine primäre Entwicklungsstörung handelt.

Da die aus dem kontraktilen Protein "Dynein" bestehenden Arme der Doppelfibrillen vermutlich eine zentrale Rolle bei der Geißelbewegung spielen, überrascht es nicht, daß ihr komplettes Fehlen eine völlige Immobilität der Spermatozoen bedingt (60).

Eliasson et al. (19) berichten über diese Anomalität im Rahmen des sog. "Immotile Cilia Syndrom", bei dem sich elektronenoptisch in den Zilien des Flimmerepithels der Bronchialschleimhaut und im Fibrillenapparat des Spermatozoenschwanzes dieselben anatomischen Fehlbildungen nachweisen lassen. Das "Immotile Cilia Syndrom" zeichnet sich durch chronisch-rezidivierende Infekte der oberen Luftwege aus. Das Ejakulat der Patienten enthält vitale, jedoch immobile oder hochgradig mobilitätseingeschränkte Spermatozoen.

2.2.4.5. Multiple Schwänze:

Spermatozoen mit zwei Schwänzen beobachtet man, wie bereits erwähnt, bei doppelköpfigen Formen. Doppelschwänze können jedoch auch an einem einzigen Kopf mit zwei voneinander getrennten Basalplatten und zwei Verbindungsstücken existieren. Der Kopf scheint in diesen Fällen vergrößert

zu sein und das Chromatin ist mäßig kondensiert (13).

Während zweischwänzige Spermatozoen beim Menschen häufig zu beobachten sind, sind Spermatozoen mit mehr als zwei Schwänzen sehr selten. Nistal et al. (52) beschrieb Spermatozoen mit einer variablen Anzahl von Schwänzen (zwischen 0 und 4) bei einem 27-jährigen infertilen Mann. Bei den vielschwänzigen Spermatozoen scheinen die Köpfe ebenfalls vergrößert zu sein und jedes Axonema entwickelt sich, umgeben von seinen jeweiligen Außenfibrillen und der Mitochondrienhülle, von einer eigenen Basalplatte. Im Mittelstück verlaufen alle Axonema parallel zueinander und werden von einer gemeinsamen Plasmamembran umhüllt. Nach der Trennung der Axonema, die normalerweise am Beginn des Hauptstückes stattfindet, wird jedes einzelne Axonema von seiner eigenen Plasmamembran umgeben. Die Feinstruktur war bei den meisten der von Nistal et al. (52) untersuchten Spermatozoen normal.

Weitere Veränderungen der Feinstruktur des Schwanzes, die bei einigen Spermatozoen beobachtet wurden, wie Desorganisation des Axonema, Vergrößerung der fibrösen Hülle und Verdoppelung der Außenfibrillen sowie einiger peripherer Doublets kommen unabhängig von der Schwanzzahl vor (52).

3. EIGENE LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN EINER BISHER NICHT BESCHRIEBENEN FORM FEHLGEBILDETER SPERMATOZOEN

3.1. EINLEITUNG

Im Rahmen der andrologischen Routineuntersuchung wurden zwei Patienten untersucht, die wegen Kinderwunsches die Sprechstunde aufsuchten und Hinweise auf einen bisher nicht beschriebenen Spermatozoendefekt gaben.

3.2. MATERIAL UND METHODEN

Aliquots der Ejakulate dieser Patienten wurden zusätzlich zu den üblichen spermatologischen Routineuntersuchungen wie folgt verarbeitet:

a) Lichtmikroskopie: Spermatozoenausstriche mit 3 verschiedenen Färbungen:

HE-Färbung:

Luftgetrocknete, 5 Minuten mit Methanol fixierte Präparate, 10 Minuten Hämalaun (nach Paula Mayr), 10 Minuten wässern, 5 Minuten Erythrosin 0,1%ig, Aqua dest, absoluter Alkohol, Xylol, Eindeckung mit Eukitt.

Giemsa-Färbung:

Luftgetrockneter Ausstrich, 30 Minuten Fixierung mit absolutem Alkohol, Färbung mit Giemsa-Lösung 20-30 Minuten (Farbkonzentration: 10 Tropfen Giemsa auf 10 ml aqua dest), Abspülen mit aqua dest und trocknen lassen.

Modifizierte Papanicolaou-Färbung:

Luftgetrockneter Ausstrich, Fixierung 10 Minuten in Methanol, trocknen lassen, Färbung mit saurem Hämalaun 5 Minuten, 10 Minuten unter fließendes Leitungswasser, 1%ige wässrige Eosinlösung für 3 Minuten, Spülen mit aqua dest, Spülen mit 70%igem Alkohol und anschließend mit 96%igem Alkohol, 2x2 Minuten absoluter Alkohol, 2x4 Minuten Xylol, Ausstrich

trocknen lassen, Eindeckung mit Eukitt.

- b) Elektronenmikroskopie: Die Spermatozoen wurden 2 mal in 0,9%iger NaCl-Lösung gewaschen und zentrifugiert (600g, 10'). Der erste Teil des Spermatozoensediments wurde nach Stefanini et al. (73) in einer gepufferten Mischung aus Formaldehyd und Pikrinsäure 1 Stunde bei 20°C fixiert, in 0,1M Phosphatpuffer mit 0,1 M Sucrosezusatz gewaschen und in 1%igem Osmium in 0,1 M Phosphatpuffer nachfixiert. Der zweite Teil des Spermatozoensediments wurde 1 Stunde mit 6%igem Glutalaldehyd fixiert, in 0,1 M Phosphatpuffer mit 0,2 M Sucrosezusatz gespült und 2 Stunden in 1%igem OsO_4 in 0,1 M Phosphatpuffer nachfixiert. Nach dem Waschen und Dehydrieren wurden kleine Stücke des Spermatozoensediments in Epon eingebettet und mit Diamantmessern auf einem Reichert Ultramikrotom OmU_2 geschnitten. Nach Kontrastierung mit Bleicitrat (Reynolds) und Uranylacetat 5% wässrig wurden die Ultradünnschnitte im Elektronenmikroskop Philips EM 300 photographiert.

3.3. KASUISTIK

Fall 1:

Anamnese:

20jähriger unverheirateter Mann (M.K.). Vor ca. 1 Jahr Behandlung wegen Gonorrhoe. Starker Raucher (24 Zigaretten pro die). • Rasur jeden dritten Tag.

Genitalbefund:

Äußeres Genitale: Penis und Skrotum unauffällig. Hodenvolumen rechts 14 ml, links 16 ml. Konsistenz prall-elastisch. Kein Anhalt für Varikozele. Nebenhoden, Ductus deferens und Prostata im Normbereich. Keine Gynäkomastie. Männliche Behaarung.

Spermiogramme: Tabelle 1

Fall 2:

Anamnese:

37jähriger Mann (W.H.), seit 10 Jahren kinderlos verheiratet.

Tabelle 1: Spermiogrammbefunde von Patient M.K. (Fall 1)
Diagnose: Teratozoospermie

Nr.	Datum	Volumen (ml)	Konsistenz	Spermatozoendichte (Mio/ml)	Gesamt-motilität (%)	Progressiv-beweglichkeit (% sehr lebhaft beweglich)	Differential-Spermiozytogramm	Fruktose (mg/ml)	Akrosin (mU/10 ⁶ Spermatozoen)
1717/74	28.8.74	2,6	6,7 normal	64,0	40	30	6% normale Spermatozoen 94% pathol. Spermatozoen: 21% isolierte Köpfe 44% Stummelkopfsperm. 29% isolierte Schwänze	2,20	0,33
2086/74	18.10.74	2,0	6,7 normal	60,0	40	30	5% normale Spermatozoen 95% pathol. Spermatozoen: 26% isolierte Köpfe 46% Stummelkopfsperm. 23% isolierte Schwänze	1,94	nicht bestimmt
859/79	11.4.79	2,6	8,0 partiell viskös	75,2	30	10	4% normale Spermatozoen 96% pathol. Spermatozoen: 9% isolierte Köpfe 62% Stummelkopfsperm. 25% isolierte Schwänze	4,23	negativ

Tabelle 2: SpermioGrammbefunde von Patient W.H. (Fall 2)

Diagnose: Oligoteratoasthenozoospermie

Nr.	Datum	Volumen (ml)	pH	Konsistenz	Spermatozoendichte (Mio/ml)	Gesamt-motilität (%)	Progressivbeweglichkeit (% sehr lebhaft beweglich)	Differential-Spermiozytogramm	Fruktose (mg/ml)	Akrosin (mU/10 ⁶ Spermatozoen)
29/71	14. 1.71	4	7,2	normal	4,8	10	nicht bestimmt	nicht durchgeführt	3,30	nicht bestimmt
362/71	5. 5.71	5	7,2	normal	5,6	10	nicht bestimmt	72% normale Spermatozoen 28% pathol. Spermatozoen: 6% Mikroköpfe 4% Mittelstückveränd. 10% difform.Köpfe 8% Pigmentstörungen	2,80	nicht bestimmt
981/71	7.12.71	8	7,0	normal	17,5	20	nicht bestimmt	66% normale Spermatozoen 34% pathol. Spermatozoen: 20% Mikroköpfe 2% Mittelstückveränd. 12% difform. Köpfe	2,90	nicht bestimmt
773/77	23. 3.77	4,6	7,0	normal	32,5	40	0	2% normale Spermatozoen 98% pathol. Spermatozoen: 29% isolierte Köpfe 44% Stummelkopfsperm. 25% isolierte Schwänze	2,81	nicht bestimmt
1244/77	23. 5.77	4,3	7,0	normal	24,4	40	0	2% normale Spermatozoen 98% pathol. Spermatozoen: 31% isolierte Köpfe 40% Stummelkopfsperm. 27% isolierte Schwänze	2,06	0,37

Übliche Kinderkrankheiten einschließlich Parotitis epidemica im Alter von ca. 9 Jahren. Vor 11 Jahren Appendektomie. Vor ca. 7 Jahren erstmalig in Behandlung. Circumcisio wegen relativer Phimose vor ca. 6 Jahren. Samenwegsinfekt nach Antibiotikatherapie abgeheilt. Behandlung wegen Oligoasthenozoospermie III. Grades und Teratozoospermie auswärts. Rasur 2 mal täglich. GV derzeit wöchentlich 2-3 mal.

Genitalbefund:

Äußeres Genitale: Penis und Skrotum unauffällig. Hodenvolumen beidseits 20 ml, Konsistenz prall-elastisch. Kein Anhalt für Varikozele. Nebenhoden, Ductus deferens und Prostata im Normbereich. Keine Gynäkomastie. Männlicher Behaarungstyp.

Spermiogramme: Tabelle 2

3.4. ERGEBNISSE

Fall 1:

Lichtmikroskopischer Befund:

Im Gegensatz zu Normalsperma (Abb.21) zeigen die gefärbten Ausstrichpräparate der Ejakulate des Patienten M.K. überwiegend kopflose Spermatozoen, die anstelle des Kopfes eosinpositive, kolbenartige Auftreibungen (" Stummelköpfe") aufweisen (Abb.22). Daneben finden sich wenige Spermatozoenköpfe, die meist normal konfiguriert erscheinen und Mittelstück und Schwanz vermissen lassen. Andererseits fallen auch vermehrt isolierte Schwänze ohne Mittelstück auf.

Im Nativpräparat zeigen 40% der mißgebildeten Stummelkopfspermatozoen Beweglichkeit mit überwiegend guter Progressivmotilität. Das Zervixmukuspenetrationsvermögen der Stummelkopfspermatozoen im Kurzrock-Miller-Test ist gegenüber normal konfigurierten Spermatozoen erheblich gesteigert, was wahrscheinlich eine Folge des verminderten Widerstandes als Folge des fehlenden Kopfes im Zervixsekret ist.

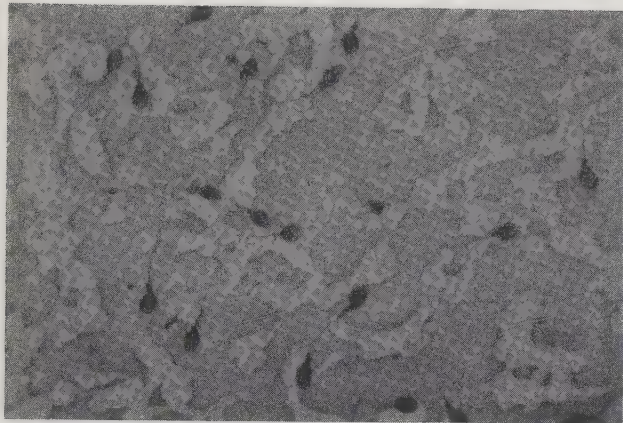


Abb.21: Normozoospermie. HE-gefärbter Ausstrich,
Vergrößerung 1250fach.

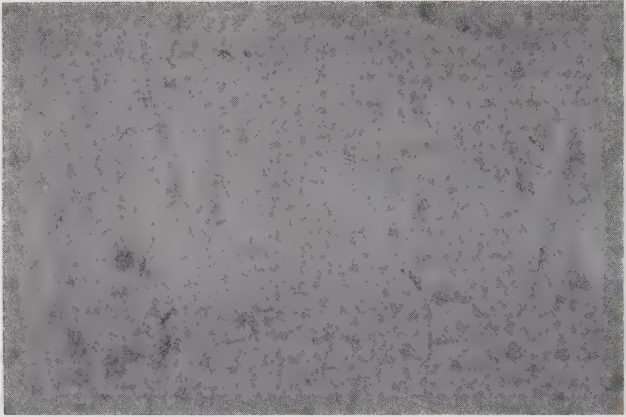


Abb.22: Fall 1: HE-gefärbter Ausstrich mit Überwiegend kopflosen Spermatozoen, die anstelle des Kopfes eosinpositive, kolbenartige Auftreibungen ("Stummelköpfe") aufweisen. Daneben wenige isolierte Schwänze ohne Mittelstück. Vergrößerung 1250fach.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Die Elektronenmikroskopie bestätigt das lichtmikroskopische Bild. Im Gegensatz zu normalen Spermatozoenköpfen (Abb.23) finden sich bei dem Überwiegenden Teil der Spermatozoen anstelle des Kopfes oval aufgetriebene Mittelstücke mit teils linear angeordneten Mitochondrien (Abb.24), teils auch ungleichmäßig verteilt liegenden Mitochondrien (Abb.25). Die Mitochondrien sind von ungleichmäßiger Form und Größe, ihre Matrix erscheint elektronendicht, die Cristae sind oft unregelmäßig verklebt. Das Zytoplasma ist ansonsten organellenarm und feingranulär. Die Plasmamembran ist intakt. Chromatinmaterial ist nicht identifizierbar. Eine Basalplatte ist nicht erkennbar. Die Außenfibrillen ("outer dense fibers", "coarse fibers") verlaufen nicht streng axial, sondern im Bereich des alterierten Mittelstücks oft divergierend (Abb.24,25) und treten offenbar nicht vollzählig in den Schwanz aus. Defekte lassen sich auch an Schwanzquerschnitten nachweisen. Hier fallen häufig unvollständige Neunergruppen der Geißelfibrillen auf (Abb.25,26).

Die kopfartig erscheinenden Mittelstücke sind meist im Querschnitt getroffen, wobei je nach Schnittebene und je nach Anordnung der Mitochondrien sehr unterschiedliche Bilder entstehen (Abb.26). Neben diesen relativ gleichartig pathologischen Spermatozoenformen kommen auch unterschiedlichste Zellformen vor, die wahrscheinlich Vorstufen der Spermatozoen darstellen. So zeigt Abb.27 zum Beispiel eine rundliche Zelle, die mit Mitochondrien vollgepackt ist. Neben einzelnen Lipidvakuolen fällt ein Membrangebilde auf, das einem Akrosomenrest entsprechen dürfte. Kernmaterial ist auch in dieser Zelle nicht identifizierbar. Daneben kommen große rundliche, von einer Membran umschlossene Körper vor, die einen granulären Inhalt aufweisen (Abb.24). Ob es sich dabei um Reste von dekondensiertem Kernmaterial handelt, muß offenbleiben. Nur vereinzelt finden sich Köpfe mit angenähert normalem Aufbau, die ein Akrosom erkennen lassen (Abb.28).

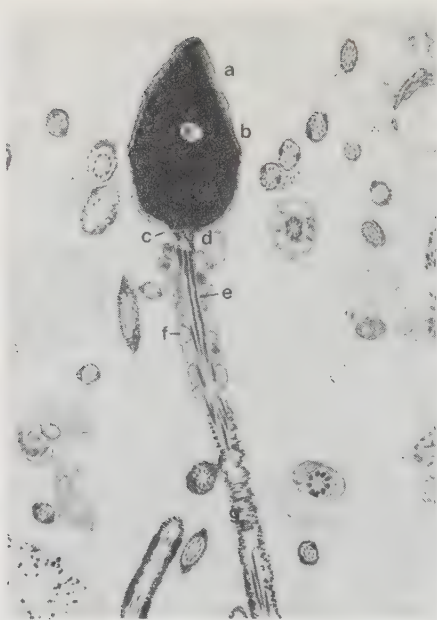


Abb.23: Ultradünnschnitt eines normalen menschlichen Spermatozoon (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 11800:1).

Man erkennt deutlich die charakteristische zugespitzte Form des Kopfes, das Akrosom mit dickem anterioren (a) und dünnerem Äquatorialsegment (b), sowie die Basalplatte (c) an der Kernbasis.

Im Halsbereich sind die segmentierten Säulen (d) zu erkennen, die in die Außenfibrillen (e) der Geißel übergehen. Im Mittelstück Anschnitte von linear angeordneten Mitochondrien (f). Das Hauptstück des Schwanzes zeigt zahlreiche Anschnitte von filamentösen Axonelementen (g).

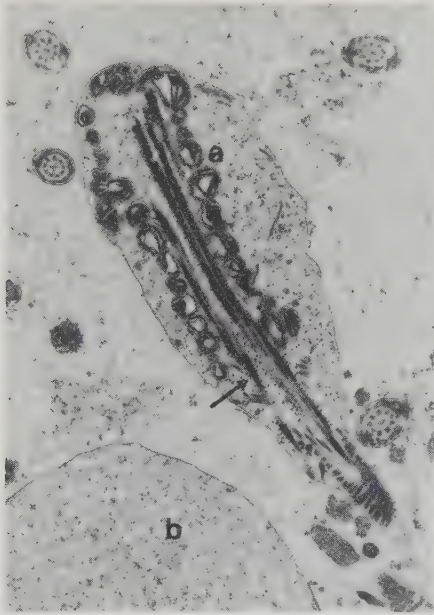


Abb.24: Fall 1: Anschnitt eines oval aufgetriebenen Mittelstücks mit linear angeordneten Mitochondrien (a) und kaudalwärts divergierenden Außenfibrillen (Pfeil). Daneben Anschnitt eines membranbegrenzten Körpers mit granulärem Inhalt (b). (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 24500:1)

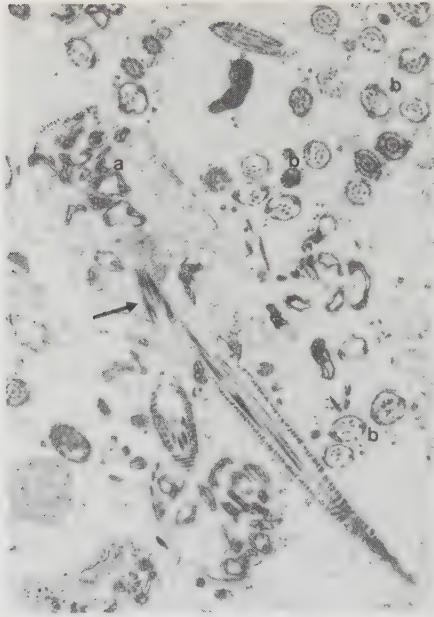


Abb.25: Fall 1: Anschnitt eines oval augetriebenen Mittelstücks mit ungleichmäßig verteilten Mitochondrien (a) und kaudalwärts divergierenden Außenfibrillen (Pfeil). Daneben multiple Schwanzanschnitte (b). (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 18500:1)

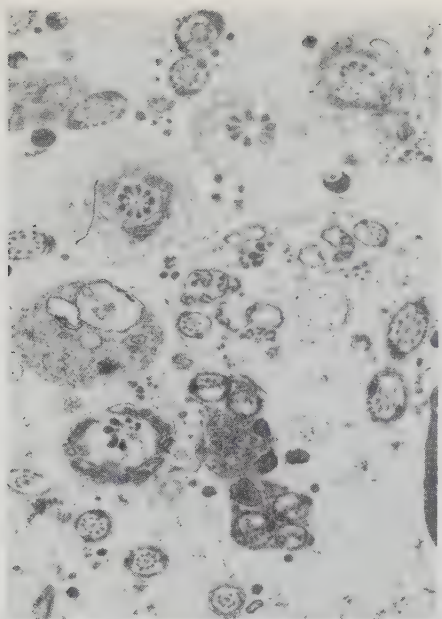


Abb.26: Fall 1: Anschnitte von kopfartig geformten Mittelstücken und quergeschnittenen Spermatozoenschwänzen, die teilweise Defekte des typischen Fibrillenmusters aufweisen. (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 20800:1)

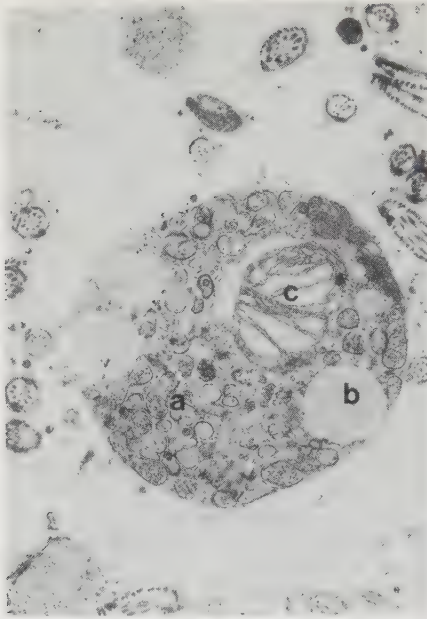


Abb.27: Fall 1: Anschnitt einer rundlichen Zelle (wahrscheinlich atypische Spermatide) vollgepackt mit Mitochondrien (a) und Lipidvakuolen (b). Außerdem fällt ein membranöses System (c) auf, das einer atypischen Akrosomenblase entsprechen könnte. (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 19600:1)



Abb.28: Fall 1: Anschnitt eines annähernd normalen Spermatozoenkopfes mit deutlich erkennbarem Akrosom (Pfeil). (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 32000:1)

Fall 2:

Lichtmikroskopischer Befund:

Die gefärbten Ausstrichpräparate der Ejakulate des Patienten W.H. zeigen überwiegend kopflose Spermatozoen, die wie bei Fall 1 eosinpositive kolbenartige Auftreibungen apikal aufweisen (Abb.29). Im Nativpräparat sind 40% dieser mißgebildeten Spermatozoen beweglich, weisen allerdings im Gegensatz zu Fall 1 nur mäßigen Raumgewinn auf. Atypische Spermatozoenköpfe lassen sich hier ebenfalls nachweisen, meist fehlen Mittelstück und Schwanz.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Wie bei Fall 1 finden sich normale Köpfe sehr selten. Dagegen sieht man vereinzelt deformierte Köpfe, die ein kondensiertes Chromatin und Reste des Akrosoms aufweisen (Abb.30), häufiger aber nur noch Reste von Kernmaterial in Gestalt von dekontensierten Chromatinstrukturen zeigen (Abb.31a,b). Anstelle normaler Spermatozoen finden sich überwiegend kopflose Spermatozoen mit oval aufgetriebenen Mittelstücken, in denen die Schwänze enden (Abb.32). Auffällig ist, daß häufig mehrere Schwanzanschnitte in einem Mittelstückanschnitt nachweisbar sind (Abb.33a,b). Denkbar ist das Vorkommen mehrerer Schwänze an einem Mittelstück, wahrscheinlich ist aber der spiralige Verlauf eines Schwanzes, so daß ein mehrfacher Anschnitt imponiert. Die Mitochondrien der pathologisch strukturierten Spermatozoen sind völlig irregulär verteilt und von sehr unregelmäßiger Form und Größe (Abb.32,33a,b). In den Schwanzquerschnitten sind deutlich Fibrillendefekte erkennbar (Abb.33a,b).

3.5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wird über einen bisher nicht beschriebenen Spermatozoendefekt bei zwei Patienten berichtet. Bei elektronenmikroskopischer Untersuchung finden sich in beiden Fällen nur vereinzelt normale Spermatozoenköpfe, wo-

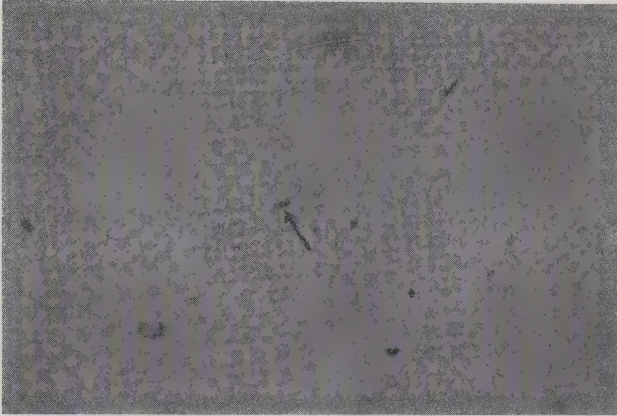


Abb.29: Fall 2: HE-gefärbter Ausstrich mit wenigen kopflosen Spermatozoen, die apikal eosinpositive, kolbenartige Auftreibungen ("Stummelköpfe") aufweisen (Pfeil). Vergrößerung 1250fach.

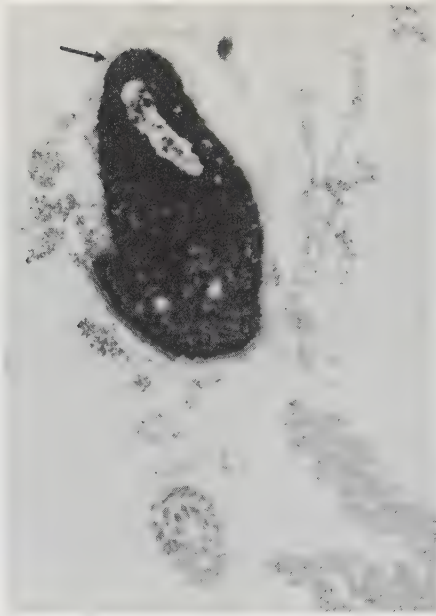


Abb.30: Fall 2: Deformierter Spermatozoonkopf mit kondensiertem Chromatin und Resten des Akrosoms (Pfeil).
(Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 28500:1)

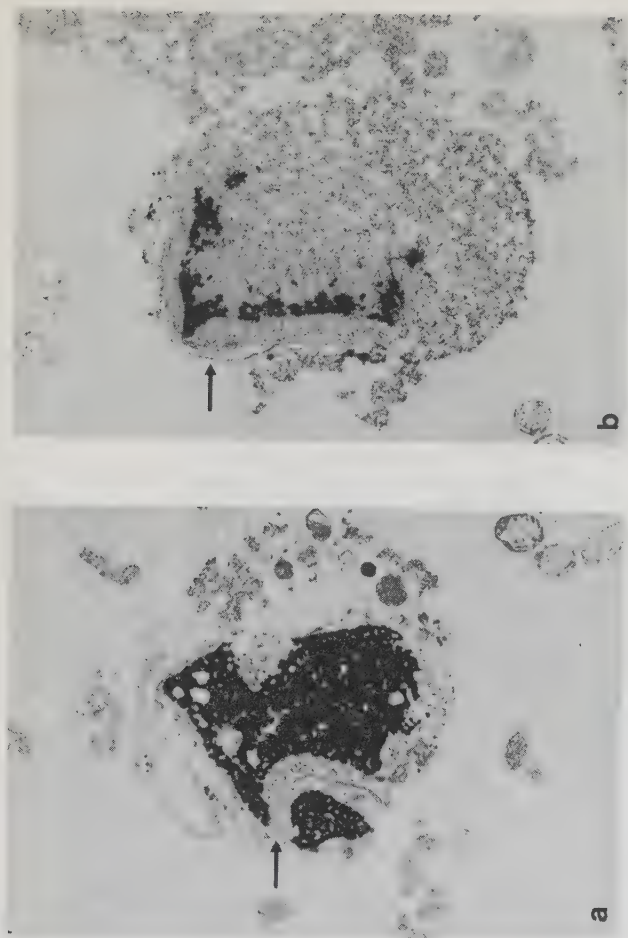


Abb. 31a,b: Fall 2: Deformierter Spermatozoenkopf mit größtenteils dekondensierten Chromatinstrukturen und Akrosomenresten (Pfeil).
(Elektronenmikroskopische Aufnahmen, Vergrößerung ca. 18000:1)

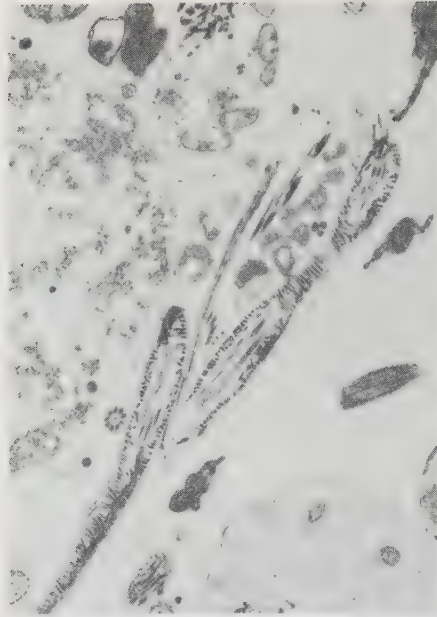


Abb.32: Fall 2: Kopfloses Spermatozoon mit oval aufgetriebenem Mittelstück und irregulär verteilten, unregelmäßig geformten Mitochondrien unterschiedlicher Größe. Daneben Anschnitte von fibrillären Schwanzstrukturen, die im aufgetriebenen Mittelstück enden. (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung ca. 18500:1)

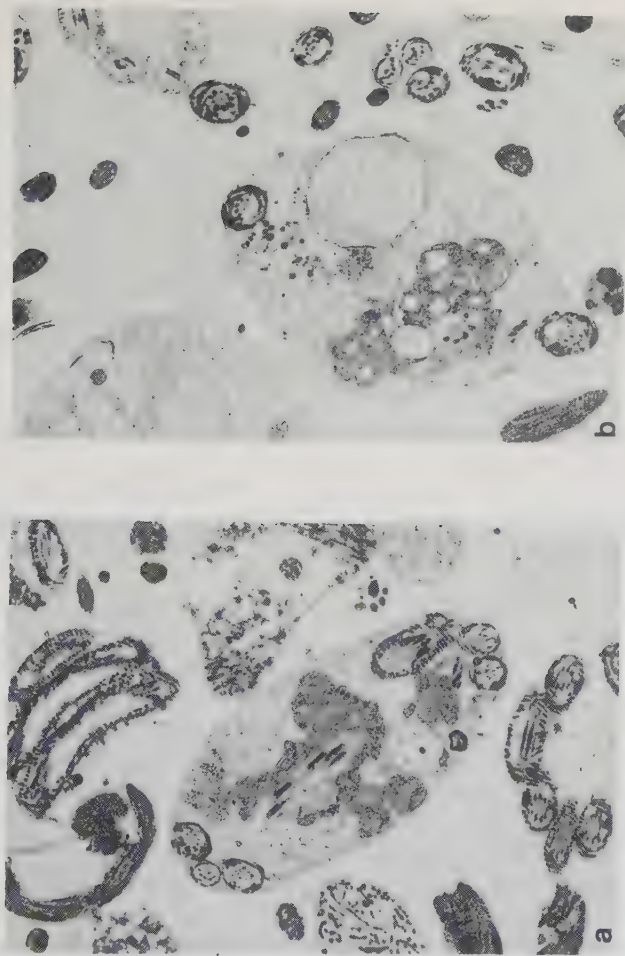


Abb. 33a,b: Fall 2: Querschnitte von Mittelstück und Spermatozoenschwänzen mit mehreren Schwanzanschnitten pro Mittelstückanschnitt.
(Elektronenmikroskopische Aufnahmen, Vergrößerung ca. 16800:1)

ei die meisten dieser Samenzellen ohne Mittelstück und Schwanz vorkommen. Die Ejakulate beider Patienten enthalten Überwiegend kopflose Spermatozoen. Diese pathologischen Formen sind sowohl lichtmikroskopisch im Nativpräparat und im gefärbten Ausstrich, vor allem aber im Elektronenmikroskop gut erkennbar. Anstelle der Köpfe finden sich in beiden Fällen oval aufgetriebene Mittelstücke mit teils linear, teils irregulär angeordneten Mitochondrien. Ob es sich bei dieser Auftreibung um einen Kopfstiel ("Stummelkopf") handelt, bleibt abzuklären. Daneben findet man zahlreiche Schwanzanschnitte, teilweise mit deutlichen Fibrillendefekten.

Auffällig ist, daß die kopflosen Spermatozoen in beiden Ejakulaten beweglich sind. Der Spermatozoenkopf mit der akrosomalen Enzytausstattung scheint demnach für die Initiierung und Aufrechterhaltung der Spermatozoenmotilität nicht essentiell zu sein.

Da vereinzelt noch normal konfigurierte Spermatozoen vorhanden sind, kann das Penetrationserzym Akrosin nachgewiesen werden, erscheint allerdings auf 10^6 Spermatozoen bezogen relativ erniedrigt zu sein.

Da Mitochondrien und Geißelapparat der Spermatozoen Organellen vitaler Zellelemente darstellen und deren Ausbildung eine kernhaltige intakte Zelle voraussetzen, muß in beiden Fällen angenommen werden, daß eine bis zu einem gewissen Grad normale Spermatohistogenese stattfindet. Für die Differenzierung der Zelle muß DNS vorhanden gewesen sein. Somit erhebt sich die Frage nach dem Verbleib des Kernmaterials. Während der Spermatohistogenese muß es zum Verlust von Kopf und Akrosom gekommen sein. Die deformierten Köpfe mit Chromatin- und Akrosomresten sowie mit Überwiegend dekondensierten Chromatinstrukturen bei Fall 2 könnten auf eine vorzeitige Auflösung des Kopfes hindeuten. Der genaue Zeitpunkt der Auflösung bzw. des Verlustes des Kopfes ist nur durch eine Hodenbiopsie abzuklären, die leider bisher nicht durchgeführt werden konnte, da beide Patienten den Eingriff ablehnten.

Nicht bekannt ist weiterhin, ob es sich bei dieser Anomalie um eine genetisch bedingte oder erworbene Störung handelt.

Die Abnahme des Anteils an normalen Spermatozoen im Fall 2 von 72% auf 2% innerhalb eines Zeitraums von 6 Jahren läßt auf einen erworbenen Defekt schließen. Die reine Teratozoospermie im Fall 1 könnte dagegen für eine genetische Ursache sprechen.

Das völlige Fehlen des Kopfes und damit des DNS-Materials sowie des für die Ovipenetrations unerläßlichen Akrosoms macht eine Befruchtung durch diese pathologischen Spermatozoen unmöglich. Jedoch sind die beiden Patienten wahrscheinlich aufgrund des sehr geringen Prozentsatzes normal konfigurierter Spermatozoen nicht als absolut infertil, sondern eher als hochgradig subfertil zu bezeichnen.

4. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Ultrastrukturforschung der Spermatozoenmorphologie gegeben.

Es wird zunächst die Ultrastruktur normal konfigurierter Spermatozoen beschrieben. Danach folgt eine ausführliche Abhandlung der Morphologie pathologischer Spermatozoen aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen. Anschließend werden eigene Untersuchungen an zwei infertilen Männern mit Teratozoospermie bzw. Oligoteratoasthenozoospermie vorgelegt, die bisher nicht beschriebene Spermatozoenkopfanomalien zeigen. Die gefärbten Ausstrichpräparate der Ejakulate beider Patienten zeigen lichtmikroskopisch überwiegend kopflose Spermatozoen, die anstelle des Kopfes kolbenartige Auftreibungen ("Stummelköpfe") aufweisen, die sich im Elektronenmikroskop als oval aufgetriebene Mittelstücke darstellen und kein Chromatin besitzen. Ein Teil dieser sog. "Stummelkopfspermatozoen" zeigt außerdem Defekte des Fibrillenapparates der Geißel. Bemerkenswert ist, daß der überwiegende Anteil dieser mißgebildeten Spermatozoen eine Vorwärtsbeweglichkeit aufweist.

Die vorliegende schwere Spermatozoenmißbildung bedingt eine hochgradige Subfertilität bzw. Infertilität. Ob es sich um eine genetisch bedingte Krankheitsentität oder um eine erworbene Störung handelt, muß zunächst offen bleiben.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Afzelius, B. A.: Electron microscopy of the sperm tail. J. Biophys. Biochem. Cytol. 5, 269 - 278 (1959)
2. Afzelius, B. A., Eliasson, R., Johnson, Q., Lindholmer, C.: Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. J. Cell. Biol. 66, 225 - 232 (1975)
3. Anton - Lamprecht, I., Kotzur, B., Schöpf, E.: Round-headed human spermatozoa. Fert. Steril. Vol. 27 Nr. 6, 685 - 693 (1976)
4. Aughey, E., Orr, P. S.: An unusual abnormality of human spermatozoa. J. Reprod. Fert. 53, 341 - 342 (1978)
5. Baccetti, B., Burrini, A., Pallini, V., Renieri, T., Rosati, F., Menchini - Fabris, G. F.: The short-tailed human spermatozoa. Ultrastructural alterations and dynein absence. J. Submicr. Cytol. 7, 349 - 359 (1975)
6. Baccetti, B., Renieri, T., Rosati, F., Selmi, MG., Casanova, S.: Further observations on the morphogenesis of the round-headed human spermatozoa. Andrologia 9, 255 - 264 (1977)
7. Barros, C., Bedford, J. M., Franklin, L. E., Austin, C. R.: Membrane vesiculation as a feature of the mammalian acrosome reaction. J. Cell. Biol. 34, C1 - C5 (1967)
8. Barros, C., Franklin, L. E.: Behaviour of the gamete membranes during sperm entry into the mammalian egg. J. Cell. Biol. 37, C13 - C18 (1968)
9. Bedford, J. M.: Sperm capacitation and fertilization in mammals. Biol. Reprod. Suppl. 2, 128 - 158 (1970)
10. Bedford, J. M., Calvin, H. L.: Changes in S-S linked structures of the sperm tail during epididymal maturation, with comparative observations in submammalian species. J. exp. Zool. 187, 181 - 203 (1974)

11. Bernstein, M. H., Teichmann, J. R.: Regional differentiation in the head of spermatozoa of Rabbit, Man and Bull. *Amer. J. Anat.* 133, 165 - 178 (1972)

12. Bishop, D.W., Hoffmann - Berling, H.: *J. Cell. Comp. Physiol.* 53, 445 (1959)

13. Bisson, J. P., David, G.: Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain.
2) Etude ultrastructurale. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 4, 37 - 86 (1975)

14. Blom, E.: A decapitated sperm defect in two sterile Hereford bulls. *Nor. Vet. - Med.* 29, 119 - 123 (1977)

15. Borelli, S., Doepfmer, R., Heinke, E.: *Handbuch der Haut- und Geschlechts - krankheiten VI/3.* (Hrsg. H. Schuermann u. R. Doepfmer) Springer Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1960

16. Bradfield, J. R. G.: New features of protoplasmic structure observed in recent electron microscope studies. *Q. Jl. microsc. Sci.* 94, 351 - 367 (1953)

17. Bretschneider, L. H.: An electron - microscopical study of bull sperm. III. *Proc. kon. med. Akad. Wet.* 52, 301 (1949)

18. David, G., Bisson, J. P., Czyglik, F., Jouannet, P., Gernigon, C.: Morphological anomalies of human spermatozoa. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 4, 17 - 36 (1975)

19. Eliasson, R. Mossberg, B., Camner, P., Afzelius, B.A.: The Immotile-Cilia-Syndrome. *The New England Journal of Medicine* Vol. 297, Number 1, 1-6 (1977)

20. Fawcett, D.W.: *An atlas of fine structure. The cell.* Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. 1966

21. Fawcett, D. W., Phillips, D. M.: Observations on the release of spermatozoa and on changes in the head during passage through the epididymis. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 6, 405 - 418 (1969)

22. Fawcett, D. W.: A comparative view of sperm ultrastructure. Biol. Reprod. Suppl. 2, 90 - 127 (1970)
23. Fawcett, D. W.: Phillips, D. M.: Recent observations on the ultrastructure and development of the mammalian spermatozoon. In: Comparative Spermatology, S. 13 - 28. Academic Press, New York (1970)
24. Fawcett, D. W.: The mammalian spermatozoon. Developmental Biology 44, 394 - 436 (1975)
25. Fowlkes, D. M., Doohar, G. B., O'Leary, W. M.: Evidence by scanning electron microscopy for an association between spermatozoa and T - mycoplasmas in men of infertile marriage. Fertility and Sterility 26, 1203 - 1211 (1975)
26. Fredricsson, B.: On the development of different morphologic abnormalities of human spermatozoa. Andrologia 10, 43 - 48 (1978)
27. Fritz, H., Förg - Brey, B., Fink, E., Meier, M., Schiessler, H., Schirren, C.: Humanakrosin: Gewinnung und Eigenschaften. Hoppe - Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 1943 - 1945 (1972)
28. Fujita, T., Miyoshi, M., Tokunaga, J.: Scanning and transmission electron microscopy of human ejaculate spermatozoa with special reference to their abnormal forms. Z. Zellforsch. 105, 483 - 497 (1970)
29. Gaddum, P., Blandau, R. J.: Proteolytic reaction of mammalian spermatozoa on gelatin membranes. Science 170, 749 - 751 (1970)
30. Gibbons, I. R., Grimstone, A. V.: On flagellar structure in certain flagellates. J. Biophys. biochem. Cytol. 7, 697 - 715 (1960)
31. Gibbons, I. R., Rowe, A. J.: Dynein: a protein with ATPase activity from cilia. Science 149, 424 - 426 (1965)

32. Grossgebauer, K., Henning, A., Hartmann, D.: Mykoplasma bedingte Spermatozoenkopfschäden bei infertilen Männern. *Der Hautarzt* 28, 299 - 302 (1977)
33. Guillon, G.: Cytopathologie ultrastructurale d'une anomalie d'orientation du flagelle du spermatozoïde humain. Fécondité et stérilité du mâle. Colloque de la société nationale pour l'étude de la stérilité et de la fécondité. Masson édit. 103 - 108 (1972)
34. Hancock, U. L., Rollinson, D. H. L.: A seminal defect associated with sterility of Guernsey bulls. *Vet. Rec.* 61, 742 - 743 (1949)
35. Holstein, A.-F.: Reguläre und abnorme Akrosombildung beim Menschen. *Verh. Anat. Ges.* 67, 585 (1973)
36. Holstein, A.-F., Schirren, C., Schirren, C. G.: Human spermatids and spermatozoa lacking acrosomes. *J. Reprod. Fert.* 35, 489 - 491 (1973)
37. Holstein, A.-F.: Morphologische Studien an abnormen Spermatiden und Spermatozoen des Menschen. *Virchows Arch. Path. Anat. and Histol.* 367, 93 - 112 (1975)
38. Holstein, A.-F., Mauss, J.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung fehlgebildeter Spermatiden in zwei Fällen von Teratozoospermie. *Der Hautarzt* 26, 144 - 148 (1975)
39. Horstmann, E.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Spermiohistogenese beim Menschen. *Z. Zellforsch.* 54, 68 - 69 (1961)
40. Hotchkiss, R. S.: Fertility in men. Lippincott, Philadelphia (1944)
41. Joel, C. A.: Appendix to diagnosis of male fertility disturbances. In: *Fertility disturbances in men and woman*. (Hrsg. C. A. Joel), S. 107 - 123. Basel: Karger 1971
42. Koehler, J.-K.: Human sperm head ultrastructure a freeze etching study. *J. Ultrastr. Res.* 39, 520 - 539 (1972)

43. Kojima, Y.: Boar spermatozoa with multiple heads. J. Reprod. Fert. 35, 537 - 539 (1973)
44. Kojima, Y., Kinoshita, Y., Fukuda, M.: Multiple headed spermatozoa in the boar testes. Jap. J. vet. Sci. 36, 363 - 374 (1974)
45. Kullander, S., Rausing, A.: On round-headed human spermatozoa. Int. J. Fertil. 20, 33 - 40 (1975)
46. Lüders, G.: Ein Defekt der Kopf-Schwanz-Verknüpfung bei menschlichen Spermatozoen. Andrologia 8, 365 - 368 (1976)
47. MacLeod, J., Gold, R. A.: An analysis of the motile activity in the spermatozoa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriages. Fert. Steril. 2, 187 - 204 (1951)
48. MacLeod, J.: Human seminal cytology as a sensitive indicator of the germinal epithelium. Int. J. Fertil. 9, 281 - 295 (1964)
49. MacLeod, J.: The clinical implications of deviations in human spermatogenesis as evidenced in seminal cytology and the experimental production of these deviations. In: Fertility Sterility (Hrsg. B. Westin u. N. Wiquist), Excerpta Medica Found. Nr. 133, 563 - 574. Amsterdam: Excerpta Medica 1967
50. MacLeod, J.: Effects of environmental factors and of antispermato-genetic compounds on the human testis as reflected in seminal cytology. Male Fert. u. Ster. 5, 123 - 148 (1974)
51. Meyhöfer, W.: Beitrag zur cytophotometrischen Beurteilung pathologisch veränderter Samenzellen unter besonderer Berücksichtigung der Rundspermatozoen nach Feulgen- und Fastgreenfärbung. Z. Haut Geschlechtskr. 39, 174 - 182 (1965)
52. Nistal, M., Paniagua, R., Herruzo, A.: Multi-tailed spermatozoa in a case with asthenospermia and teratospermia. Virchows Arch. B Cell. Path. 26, 111 - 118 (1977)

53. Nistal, M., Herruzo, F., Sanchez-Corral, F.: Teratozoospermia Absoluta de Presentacion Familiar, Espermatozoides Microcefalos Irregulares sin Acrosoma. *Andrologia* 10, 239 - 240 (1978)
54. Nistal, M., Paniagua, R.: Morphogenesis of round-headed human spermatozoa lacking acrosomes in a case of severe teratozoospermia. *Andrologia* 10, 49 - 51 (1978)
55. Pedersen, H.: Ultrastructure of the ejaculated human sperm. *Z. Zellforsch.* 94, 542 - 554 (1969)
56. Pedersen, H.: Observations on the axial filament complex of the human spermatozoon. *J. Ultrastr. Res.* 33, 457 - 462 (1970)
57. Pedersen, H.: Human sperm fine structure in a case of severe asthenospermia necrospermia. *Fertil. Sterility* 22, 156 - 164 (1971)
58. Pedersen, H.: Further observations on the fine structure of the human spermatozoon. *Z. Zellforsch.* 123, 305 - 315 (1972)
59. Pedersen, H., Rebbe, H.: Fine structure of round-headed human spermatozoa. *J. Reprod. Fert.* 37, 51 - 54 (1974)
60. Pedersen, H., Rebbe, H.: Absence of arms in the axoneme of immobile human spermatozoa. *Biol. Reprod.* 12, 541 - 544 (1975)
61. Pedersen, H.: Functional and pathological morphology of the spermatozoon. In: *Progress in reproductive biology*, Vol 1: Sperm Action (Hrsg. P. O. Hubinont, M. L'Hermite u. J. Schwerts) S. 20 - 27. Brussels, S. Karger-Basel-München-Paris-London-New York-Sydney (1976)
62. Pedersen, H., Fawcett, D. W.: Functional anatomy of the human spermatozoon. In: *Human semen and fertility regulation in men.* (Hrsg. E. S. E. Hafez) S. 65 - 75. Saint Louis: The C. V. Mosby Company (1976)

63. Pedersen, H.: Ultrastructure of the sperm tail. In: Physiology & Genetics of Reproduction, Part A, Coutinho EM, Fuchs F (eds), S. 227 - 240, Plenum Press, NY, US. 1974
64. Renieri, T.: Submicroscopical observations on abnormal human spermatozoa. J. Submicr. Cytol. 6, 421 - 432 (1974)
65. Ross, A., Christie, A., Kerr, M. G.: An electron microscope study of a tail abnormality in spermatozoa from a subfertile man. J. Reprod. Fert. 24, 99 - 103 (1971)
66. Rouy, S., Sentein, P.: Formes anormales ou atypiques du spermatozoïde humain en microscopie électronique. Feuilletts de Biologie, Vol. XIV, Nr. 75, 59 - 78 (1973)
67. Rouy, S., Sentein, P.: Particularités ultrastructurales des spermatozoïdes humains a tête allongée. Path. Biol., 25, Nr. 10, 691 - 697 (1977)
68. Saacke, R. G., Amann, R. P., Marshall, C. E.: Acrosomal cap abnormalities of sperm from subfertile bulls. J. Anim. Sci. 27, 1391 (1968)
69. Schill, W.-B.: Acrosin activity in human spermatozoa: methodological investigations. Arch. Derm. Forsch. 248, 257 - 273 (1973)
70. Schirren sen., C. G., Holstein, A.-F., Schirren, C.: Über die Morphogenese rundköpfiger Spermatozoen des Menschen. Andrologie 3, 117 - 125 (1971)
71. Schirren, C., Laudahn, G., Eweis, A., Heinze I.: Morphologische und biochemische Untersuchungen im menschlichen Sperma: Akrosom-Defekte, Akrosinaktivität und Humansperma-Inhibitor-Aktivität. Z. Hautkr. 49, 5 - 8 (1974)
72. Soupart, P., Strong, P. A.: Ultrastructural observations on human oocytes fertilized in vitro. Fertil. Steril. 25, 11 - 44 (1974)

73. Stefanini, M., De Martino, C., Zamboni, L.: Fixation of ejaculated spermatozoa for electron microscopy. *Nature (Lond.)* 216, 173 - 174 (1967)
74. Stefanini, M., Dura, C., Zamboni, L.: Ultrastructure of fertilization in the mouse penetration of sperm into ovum. *J. Submicr. Cytol.* 1, 1 - 23 (1969)
75. Stephens, R. E.: Isolation of nexin - the linkage protein responsible for the maintenance of the 9-fold configuration of flagellar axonemes. *Biol. Bull.* 139, 438 (1970)
76. Stiasny, H.: Unfruchtbarkeit beim Manne. Stuttgart: Ferdinand Enke 1944
77. Teichmann, R. J., Bernstein, H.: Fine structure localizations of acid phosphatase in rabbit and bull sperm heads. *J. Reprod. Fert.* 27, 243 - 248 (1971)
78. Vegni-Talluri, M., Menchini-Fabris, F., Renieri, T.: A possible haploid effect in acrosome malformations of human spermatozoa. *Andrologia* 9, 315 - 322 (1977)
79. Weyeneth, R.: Diagnostic de la stérilité masculine. *Schweiz. Rdsch. Med.* 39, 397 (1950)
80. Williams, W.: Male sterility. In: *Handbuch der Urologie*, Bd. XII (Hrsg. K. E. Alken, K. W. Dix), S. 202 - 296. Berlin: Springer-Verlag (1960)
81. Wislocki, G. B.: Seasonal changes in the testis, epididymides and seminal vesicles of deer investigated by histochemical methods. *Endocrinology* 44, 167 - 189 (1949)
82. Wolff, H. H., Schill, W.-B., Moritz, P.: Rundköpfige Spermatozoen: Ein seltener andrologischer Befund ("Kugelhauptpermatozoen", Globozoospermie"). *Der Hautarzt* 27, 111 - 116 (1976)

83. Yanagimachi, R., Noda, Y. D.: Electron microscope studies of sperm incorporation into the golden hamster egg. *Amer. J. Anat.* 128, 429 - 462 (1970 a)
84. Yanagimachi, R., Noda, Y. D.: Ultrastructural changes in the hamster sperm head during fertilization. *J. Ultrastruct. Res.* 31, 465 - 485 (1970 b)
85. Zaneveld, L. J. D., Dragoje, B. M., Schumacher, G. F. B.: Acrosomal proteinase and proteinase inhibitor of human spermatozoa. *Science* 177, 702 - 703 (1972)

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. habil. W.-B. S c h i l l
danke ich besonders herzlich für die Überlassung des Themas
und seine Unterstützung und Förderung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. h.H. W o l f f
für seine wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Elektro-
nenmikroskopie.

Fräulein E. J a n u s c h k e und Frau M. F e i f e l
danke ich für die jederzeit bereitwillig gewährte Unter-
stützung.

LEBENS LAUF

Am 28. 8. 1952 wurde ich als Sohn des Kraftfahrers Adolf Faidt und seiner Ehefrau Katharina, geb. Schnitzius, in Engers/Rhein geboren.

Nach 4 Schulklassen in der katholischen Volksschule St. Martin in Engers besuchte ich von 1963 an das Staatliche Gymnasium in Neuwied. Hier bestand ich am 17. Mai 1971 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität zu Köln.

Nach 4 Semestern wechselte ich zum Wintersemester 1973/74 an die Philipps-Universität Marburg, wo ich am 23. Juli 1977 mein Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

Im Sommersemester 1978 und im Wintersemester 1978/79 belegte ich an der Universität München den Studiengang Promotion.

Derzeit bin ich in Ammerland/Starnberger See als Assistenz-zahnarzt beschäftigt.

